UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 61

L'ARSÉNO-RÉSISTANCE

DES

TRYPANOSOMOSES HUMAINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 21 décembre 1936

PAR

Charles-Louis CROZAFON

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à PARIS (Seine), le 2 avril 1912

Examinateurs de la Thèse	MM. BONNIN, professeur	*Président.*
	MANDOUL, professeur	*Juges.*
	R. SIGALAS, professeur	
	VITTE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly

—

1936

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 61

L'ARSÉNO-RÉSISTANCE

DES

TRYPANOSOMOSES HUMAINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 21 décembre 1936

PAR

Charles-Louis CROZAFON

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à PARIS (Seine), le 2 avril 1912

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, professeur ..... *Président.*
MANDOUL, professeur .....
R. SIGALAS, professeur ..... *Juges.*
VITTE, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly

—

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	DUFOUR.	id.	DARGET.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DE GRAILLY.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	FONTAN.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	BROUSTET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.
id.	DERVILLÉE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Médecine opératoire	PAPIN.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Accouchements	RIVIÈRE.	Urologie	DARGET.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MON FRERE

MEIS ET AMICIS

AU DOCTEUR P. MENU

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE BORDEAUX

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A MON JURY

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine coloniale
et de Clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse et nous a guidé dans notre travail par ses bienveillants conseils.

Hommage de notre vive et respectueuse gratitude.

SOMMAIRE

Pages

AVANT-PROPOS 11

HISTORIQUE 15

PREMIERE PARTIE

Etiologie et pathogénie de l'arséno-résistance. Expérimentation de l'arséno-résistance. Mécanisme du phénomène; sa nature.

CHAPITRE PREMIER. — **Le substratum de l'arséno-résistance :**

I. Rôle joué par le médicament 20

II. Rôle joué par le parasite 30

III. Rôle joué par le terrain 35

IV. Conclusions 42

CHAPITRE II. — **Les caractères de la résistance :**

I. Conservation et transmission de la résistance... 43

II. Rapidité d'apparition de la résistance 52

III. Degré de la résistance 54

IV. Spécificité de la résistance 55

DEUXIEME PARTIE

Les faits cliniques.

Etude clinique et diagnostique des arséno-résistances :

I. Définition de l'arséno-résistance 61

II. Classification des arséno-résistances 62

III. Fréquence des arséno-résistances 67

IV. Observations 69

TROISIEME PARTIE

Etude thérapeutique.

Pages

CHAPITRE PREMIER. — **Prophylaxie de l'arséno-résistance :**

I. Importance du choix du médicament 89
II. Le danger des doses insuffisantes 92
III. Ne pas continuer les arsenicaux quand ils se sont montrés insuffisants 95

CHAPITRE II. — **Traitement des arséno-résistances :**

I. *Les associations médicamenteuses :*

A. *Méthode des alternances médicamenteuses :*

a) Les arsenicaux associés 99
b) Les antimoniaux en associations 99
c) Le mercure et le bismuth en associations 101
d) Le moranyl en associations 101
e) Les arsenicaux en associations avec des médicaments non spécifiques 105

B. *Méthode des « synergies médicamenteuses »*

a) Point de vue expérimental 109
b) Point de vue clinique 114

II. *Traitements adjuvants non spécifiques* 117

CONCLUSIONS GENERALES 121

L'ARSÉNO-RÉSISTANCE

DES

TRYPANOSOMOSES HUMAINES

AVANT-PROPOS

« *C'est sur les trypanosomoses qu'ont été faites les premières observations d'arséno-résistance (Ehrlich, 1907). La médication arsenicale a pris l'extension que l'on sait dans le traitement de la syphilis et de la trypanosomose, mais de nombreuses années se sont passées avant que la notion d'arséno-résistance réapparaisse : ce sont les insuccès cliniques qui en ont rappelé l'existence. Les syphiligraphes, comme les médecins des secteurs prophylactiques de la maladie du sommeil, ont jeté l'alarme devant les cas de maladies arséno-résistantes.*

» *La leçon donnée par les premières expériences à Ehrlich, celles qu'on peut recevoir en rendant à volonté des trypanosomes arséno-résistants par l'administration, aux animaux porteurs de doses d'arsenicaux, trop faibles et progressives, n'ont pas encore suffi aux syphiligraphes. A peine commence-t-il à naître une réaction contre les traitements à doses petites et progressives qui sont le sûr moyen de créer des races de parasites et des lésions résistantes. Le phénomène est plus*

facile à observer sur les trypanosomes, faciles à manier, mais il est vraisemblablement de même ordre, au moins pour les autres protozoaires et les spirochètes, sinon pour les parasites en général. » (H. Bonnin.)

C'est sur ces bases que M. le Professeur Bonnin nous a demandé de dépouiller les nombreuses recherches et les travaux faits sur ce phénomène d'arséno-résistance des trypanosomes, de plus en plus fréquent chez les trypanosomés, et si instructif dans les autres infections arséno-résistantes, telles que la syphilis.

*
* *

*Dès que l'on étudie le problème de l'*arséno-résistance des trypanosomes, *on est frappé par la complexité des travaux et les divergences d'idées des auteurs. Elles proviennent surtout des sens différents donnés à l'expression arséno-résistance, selon qu'elle est employée par un pharmacologiste, un biologiste ou un médecin.*

Pour les uns, le mécanisme du phénomène doit être recherché dans les modifications du parasite. C'est le trypanosome *qui est responsable de l'apparition de la résistance. Ces chercheurs s'adressent à des* études « in vitro ». *On est en présence de* trypanosomes arséno-résistants, *devenus tels par le seul contact avec les produits arsenicaux.*

On imagine bientôt que le milieu, l'organisme dans lequel vivent les flagellés, pourra être en jeu dans la constitution de leur arséno-résistance. C'est ce dont tiennent compte ceux qui poursuivent leurs recherches in vivo, *dans divers animaux de laboratoire, avec diverses espèces de trypanosomes* (arséno-résistance trypanique expérimentale).

*Chez l'homme malade, le trypanosomé, l'arséno-résistance est vue sous un jour plus complexe : à la période adénoseptic*émique, *aux périodes où le trypanosome fait des incursions dans la circulation périphérique, et à la période neurologique quand les trypanosomes sont dans le liquide céphalo-rachidien, la situation est analogue à celle des animaux en*

expérimentation. Mais on comprend déjà que l'organisme malade a, ou n'a plus, ses réactions, et doit jouer un rôle dans la genèse de l'arséno-résistance des trypanosomes, comme dans la défense contre ces parasites.

Mais il y a plus : aux yeux du médecin, ce qui se passe chez l'homme, chez le malade, prime ce qui se passe dans le parasite. Pour le médecin, l'arséno-résistance sera surtout la résistance acquise de la maladie *aux traitements ordinairement actifs. Certes, la résistance acquise des parasites demeure bien dans son esprit l'élément le plus important de la résistance des troubles morbides, anatomiques et cliniques : c'est cette résistance des parasites qui l'inquiète d'abord; c'est par son observation qu'il constate ou vérifie cette soudaine inefficacité du traitement. Mais c'est l'*arséno-résistance de la maladie *qui est, comme nous le verrons, la définition donnée par les médecins à l'expression arséno-résistance. Encore pourrait-on la subdiviser en arséno-résistance à la période primaire ou lymphatico-sanguine, et arséno-résistance à la période secondaire ou nerveuse.*

*
* *

*La définition de l'arséno-résistance doit donc être variable : arséno-résistance des trypanosomes, arséno-résistance des lésions, voire des troubles morbides. Ce n'est pas tout un, comme nous le verrons. La raison est que l'action des médicaments sur les parasites d'un organisme n'est pas seulement directe, comme dans un tube à essai. Il y a entre l'organisme et le médicament une alliance défensive, et peut-être même une action indirecte du médicament par activation des réactions organiques, selon des modes encore peu connus. De plus, ces actions s'exercent sur le parasite, mais aussi sur la lésion et le trouble morbide qu'il a engendrés. On voit qu'il y a loin de l'*arséno-résistance du parasite à l'arséno-résistance de la maladie, *et pourtant elles sont confondues chez le malade.*

Nous nous efforcerons de distinguer les différents points de vue en étudiant d'abord l'arséno-résistance du trypanosome, puis l'arséno-résistance de la trypanosomose. Ce sera déjà un essai de classification des recherches faites. En cours de route, nous verrons combien se complique encore la question, en fonction des quelques éléments suivants :

— les médicaments, leur nature, leur composition, leur mode d'administration, les associations médicamenteuses, etc., etc.;

— les espèces de trypanosomes, les races ou souches, leur origine et leur passage sur vertébrés et insectes, etc.;

— les malades, l'état de leur organisme, le stade de leur maladie, etc.

On devra donc comprendre et parfois absoudre les difficultés de classification et de présentation qui pourront se rencontrer dans ce travail.

*
* *

Le sujet de notre thèse nous a été donné par M. le Professeur Bonnin, qui nous a constamment guidé dans nos recherches et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre soutenance de thèse. Il nous a témoigné des marques d'intérêt auxquelles nous avons été très sensible; nous lui renouvelons l'expression de notre très vive et très sincère reconnaissance.

Nous prions MM. les Professeurs Bonnin, Mandoul, R. Sigalas et le Professeur agrégé Vitte, qui ont consenti à nous entendre exposer les conclusions de notre travail, d'agréer nos remerciements les plus sincères.

Nous ne saurions trop remercier M. N. Von Jancsó et Mlle H. Von Jancsó, de Budapest, pour la documentation de leurs travaux qu'ils ont bien voulu nous faire parvenir, Mlle R. Crozafon, M. Swere Larsen et nos camarades de l'Ecole de Santé navale, auprès de qui nous avons toujours trouvé l'aide la plus empressée, et bien souvent une efficace collaboration dans nos traductions.

HISTORIQUE

La question de l'*arséno-résistance* des parasites, et des trypanosomes en particulier, date des premiers essais de thérapeutique des trypanosomes par les composés arsenicaux, l'atoxyl en particulier, premier médicament arsenical employé dans cette lutte.

Dès 1907, Fraenkel et Rochl, dans le laboratoire d'Ehrlich, signalent une observation intéressante : la parafuschine, ajoutée à la nourriture de souris atteintes du nagana, provoque la disparition des trypanosomes du sang périphérique; mais, après des récidives et de nouvelles administrations de la drogue, il arrive un moment où toute influence de la drogue sur les parasites disparaît. Cette première observation fondamentale de la résistance de trypanosomes à un médicament fut rapidement suivie de la découverte d'autres races de trypanosomes résistantes à d'autres substances, dont l'arsenic.

Le danger de ces infections trypaniques résistantes à certaines drogues fut aussitôt signalé par Ehrlich dans le traitement de ces infections chez l'homme.

Pendant ces trente dernières années, la question fut le sujet de travaux multiples, qui ont abouti à des discussions souvent contradictoires.

Après les travaux d'Ehrlich, de Mesnil et Brimont (1908), qui étudient la résistance des trypanosomes à l'atoxyl et la conservation de cette arséno-résistance, ceux de Breinl et Nierenstein, cette question de l'arséno-résistance des trypanosomes à l'arsenic n'en demeurait pas moins très obscure.

C'est aux environs de 1927 que Warrington Yorke et ses collaborateurs de l'Ecole de Médecine tropicale de Liverpool entreprennent une étude sérieuse de chimiothérapie, et sont tellement impressionnés par l'importance de la résistance aux drogues qu'ils consacrent depuis presque toutes leurs recherches à ce problème (Yorke).

Les conclusions des travaux récents des chercheurs de Liverpool, de Warringhton Yorke et Frank Hawking, celles de Yorke, Frédérick Murgatroyd et Frank Hawking, ont apporté des faits nouveaux : d'une part, sur la constance de la résistance des trypanosomes aux drogues, lorsqu'ils sont passés d'une espèce à une autre; d'autre part, sur la résistance à des drogues différentes d'un trypanosome rendu résistant pour un produit chimique déterminé.

Leurs conclusions s'ajoutent aux résultats antérieurement obtenus par Duke, et le plus souvent les vérifient.

Les recherches de l'Ecole de Liverpool ont été confirmées et étendues en France par celles de Launoy et de ses collaborateurs, Mlle Prieur et A. Ancelot.

A ces travaux vinrent s'ajouter les observations de Barlowatz, celles de G. Muraz et G. Vaisseau. Ces observations montrent que l'arséno-résistance s'observe chez l'homme infecté par le parasite de la maladie du sommeil non seulement avec l'anilarsinate de soude (trypoxyl, atoxyl), mais encore avec la tryparsamide.

D'autres expérimentateurs, constatant l'intérêt économique qui s'attache en Afrique équatoriale, au traitement des animaux infectés par *T. congolense*, et l'importance de l'expérimentation de l'arséno-résistance naturelle de *T. congolense* pour le traitement de la trypanosomose humaine, avaient déjà obtenu quelques résultats en utilisant le 205 Bayer. En 1920, L. Haendel et K.-W. Joetten, prétendent que le 205 Bayer est actif sur *T. congolense;* mais Berg, en 1925, échoue dans la stérilisation de bœufs infectés par ce virus. De leur côté, F. Van den Branden et L. Van Hoof confirment l'action efficace du 205 Bayer sur

les infections à *T. congolense* du gros bétail et du petit bétail. En 1924, R. Van Saceghem n'obtient pas des résultats semblables, mais seulement un blanchiment de quelques jours.

Des discussions s'engagent sur la transmissibilité de l'arséno-résistance par la mouche tsé-tsé. Mesnil et Brimont ne l'observent pas en 1908. La question est inscrite, dès 1927, au programme de la Commission internationale de la Société des Nations, pour l'étude de la maladie du sommeil : H.-C. Duke (Rapport. prov. Soc. Nat., 1927) la traite en utilisant *T. brucei* résistant à l'atoxyl et maintenu sur des singes cercopithèques. Citons ensuite les travaux de Van Hoof et G. Henrard (1933-1934), ceux de Lester, ceux de l'Ecole de Liverpool, sous la direction de Warrington Yorke.

Durant ces dernières années, la question préoccupe les cliniciens, et de nombreuses communications sont faites par de Marqueissac, Vaucel, Muraz, Sice, Dubois, Barlowatz, Chesterman, etc.

En France, après les travaux expérimentaux des chercheurs anglais, les recherches de Launoy et de ses élèves, viennent préciser et confirmer les notions déjà acquises sur le phénomène. Ces travaux de Launoy et de ses collaborateurs relatifs aux trypanosomiases animales ont définitivement montré, au point de vue thérapeutique, l'importance de la *thérapie synergique étiologique*. En juillet 1931, dans une communication présentée aux « Journées médicales coloniales », Launoy esquissait un plan de travail relatif à l'étude de la thérapeutique chimique des trypanosomoses et signalait tout l'intérêt que présente pour cette thérapie l'application des *actions médicamenteuses synergiques*. Depuis lors, avec ses collaborateurs : M. Prieur, A. Ancelot, J. Valenza, H. Lagodsky, il continua systématiquement ses travaux sur *T. congolense*, normalement arséno-résistant.

Dans le domaine chimique, dès 1930, A. Barlowatz associe

le Bayer 205, ou moranyl, avec l'émétique et paraît guérir certains cas de maladie du sommeil réfractaires à la tryparsamide. Puis, c'est M. Vaucel et A. Boisseau qui concluent, le 13 mai 1931, que l'arséno-résistance vraie pose nettement l'indication du 205 Bayer-309 Poulenc seul ou associé à l'émétique. En 1932, G. Macléan et Fairbairn disent, d'après une étude comportant 719 observations de traitements, qu'un traitement combiné de tryparsamide et de 205 B. présente des avantages dans les cas modérément avancés de maladie du sommeil.

Ces derniers temps, Launoy montre, par les conclusions de ses recherches, que le terme *chimio-résistance* qualifie plus exactement les propriétés nouvelles acquises par le trypanosome à la suite d'un traitement arsenical inopérant, que celui d'*arséno-résistance*, trop spécifiquement limité.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DE L'ARSÉNO-RÉSISTANCE EXPÉRIMENTATION MÉCANISME DU PHÉNOMÈNE. SA NATURE

CHAPITRE PREMIER

LE SUBSTRATUM DE L'ARSENO-RESISTANCE

C'est précisément pour éviter la création de l'arséno-résistance, qu'il redoutait d'après ses premières expériences sur les trypanosomes, qu'Ehrlich avait établi sa technique primitive de l'administration du salvarsan, dose unique massive, permettant la stérilisation. Les craintes d'Ehrlich semblent aujourd'hui exactes, du moins en ce qui concerne les trypanosomes, comme nous allons le voir, par les travaux ultérieurs qui ont confirmé les siens.

Dans cette première partie très importante de notre travail, car c'est d'elle que se dégageront les mesures à prendre afin de lutter contre l'arséno-résistance, nous nous proposons d'étudier le problème étiologique et pathogénique de ce phénomène. Les hypothèses émises à ce sujet ont fait l'objet de différents travaux, que nous passerons en revue; nous envisagerons successivement : d'une part, l'expérimentation *in vivo* faite sur des animaux de laboratoire et celle faite *in vitro* à l'aide de cultures de trypanosomes; d'autre part, l'observation clinique.

On doit examiner successivement trois facteurs étiologiques de l'arséno-résistance :

I. Le médicament;
II. Le trypanosome;
III. Le terrain.

I. — *Le rôle du médicament dans l'apparition de l'arséno-résistance.*

Nous allons examiner dans ce paragraphe les différents facteurs imputables au traitement, responsables de l'apparition d'une résistance à l'arsenic.

Dans le cas d'une arséno-résistance d'emblée (apparue dès les premières injections de médicaments), on peut accuser le germe de résistance spécifique. En présence des arséno-résistance secondaires, dans lesquelles les trypanosomes se sont montrés d'emblée sensibles à l'arsenic, puis arséno-résistants pendant la récidive, on peut mettre en évidence le plus souvent la responsabilité du traitement dans l'apparition de cette résistance. Le traitement a été fait à des doses insuffisantes, avec des intervalles trop longs. Ces conditions permettent aux trypanosomes de s'habituer peu à peu à l'arsenic et d'acquérir leur résistance. Ce serait par notre traitement, par les mises en présence répétées du parasite et de l'arsenic que nous finirions par créer chez l'agent pathogène une sorte d'immunité acquise. Nous voulions le détruire, et, par notre traitement insuffisant, nous lui fournissons le moyen de perdre sa sensibilité naturelle à l'arsenic. Il s'y habitue et y devient résistant. Notre traitement peut donc rendre une souche de trypanosomes résistante à l'arsenic.

Ce sont les arguments expérimentaux et cliniques sur lesquels s'appuie cette hypothèse, que nous allons examiner.

Nous étudierons plus loin le moyen d'obvier à ce travers, facilité, nous allons le voir, par l'emploi de faibles doses de médicament et par un traitement non continu.

Les fautes thérapeutiques peuvent être le fait soit de l'irrégularité du malade ou du médecin, soit de la timidité ou de l'insuffisance du traitement, soit aussi de la composition du produit utilisé. Contre les accidents provoqués par le médicament, on a cherché à avoir des médicaments peu organotropes. On a pensé que les médicaments peu organotropes, d'un maniement facile, étaient aussi peu parasitotropes, d'où leur tendance à la production facile d'une accoutumance chez le parasite. Cependant, la plupart de ces nouveaux médicaments, en perdant la toxicité des anciens, gardent une action aussi puissante.

A. — Importance des doses et de leur fréquence d'administration.

a) Au Laboratoire.

Les doses d'arsenic et leur fréquence d'administration ont une importance primordiale dans la création d'une arsénorésistance, comme le montre la méthode employée pour obtenir expérimentalement une souche de trypanosomes arsénorésistants.

En 1907, Ehrlich et ses collaborateurs obtiennent les premiers, *in vivo*, une souche résistante de trypanosomes en injectant à des petits rongeurs infectés de trypanosomes normaux des doses non stérilisantes ou non curatives d'arsenic. Ces travaux sont trop connus pour que nous ayons à les exposer ici. La répétition de ces doses insuffisantes augmente la résistance des parasites.

Disons que la bactériologie nous fournit de multiples exemples de bactéries banales s'habituant à la longue à l'antiseptique dont la destination est de les détruire. C'est ainsi que Danysz, expérimentant sur la bactéridie charbonneuse, a prouvé qu'il s'agissait là d'un phénomène général, qu'on peut constater avec tous les parasites pathogènes; nous ne devons pas le considérer comme propres aux protozoaires.

De même, Marks a rendu une souche de paratyphoïdes capable de résister à une dose d'acide arsénieux huit fois plus grande que la dose mortelle habituelle pour ces microbes.

A côté de cette méthode ancienne de production de l'arséno-résistance *in vivo*, W. Yorke et son école ont montré, ces dernières années, que cette arséno-résistance des trypanosomes pouvait être obtenue *in vitro* en partant du même principe.

Dans leurs travaux, ils exposent une souche normale de *T. rhodesiense* conservée en milieu nutritif à une série de courts contacts avec des solutions convenables de tryparsamide réduite. (Nous savons que les pentavalents ne sont actifs *in vitro* que s'ils sont réduits.) Chaque exposition *in vitro* alterne avec le passage des parasites lavés à travers une souris normale. Ils « préparent » ainsi, en exposant peu de temps et à plusieurs reprises les parasites à la tryparsamide réduite, des souches de trypanosomes extrêmement résistantes aux arsenicaux. Ces faits montrent l'importance des facteurs doses et fréquence des doses dans la production d'une résistance à la drogue.

Ces chercheurs anglais concluent que « la vitesse avec laquelle se développe l'arséno-résistance et le degré de développement de celle-ci dépendent de la concentration de la solution de tryparsamide réduite, à laquelle les parasites ont été exposés ». Plus la concentration de la solution de tryparsamide est forte sans tuer le parasite, plus on obtient rapidement une souche résistante; l'emploi de concentrations moins élevées de la drogue suffit aussi à la production d'une espèce résistante, mais le processus est plus lent, et le degré de résistance moindre.

Par ce procédé, les auteurs ont pu obtenir une souche de trypanosomes 500 fois plus résistante à la tryparsamide que la souche originelle.

Passant à l'expérimentation *in vivo*, W. Yorke et ses collaborateurs envisagent la création de souches de trypanosomes résistantes chez *la souris*. Ils concluent que la méthode la

plus rapide et la plus infaillible est d'injecter le médicament à des doses telles qu'elles soient juste suffisantes pour ne pas débarrasser le sang périphérique de tous les parasites. Ou, si elles le sont, que ce ne soit pas pour plus d'un jour ou deux.

Cette constatation *in vivo* est bien en accord avec leur constatation *in vitro*, à savoir que les conditions optima pour la production de la résistance des trypanosomes aux médicaments sont réalisées lorsque les trypanosomes sont exposés, à plusieurs reprises, à la plus forte quantité de médicament compatible avec leur vie.

Les conclusions de ces travaux de l'École de Liverpool sur *T. rhodesiense* sont confirmées en France par les recherches de Launoy et de ses collaborateurs sur *T. annamense*. Launoy montre que le traitement d'une infection expérimentale du cobaye par *T. annamense*, à l'aide d'une dose de tryparsamide insuffisante à stériliser l'animal de ses parasites, provoque chez ceux-ci l'apparition d'accoutumance. Il obtient ainsi un virus résistant, qui n'est pas détruit par l'injection intrapéritonéale d'une dose de 15 centigrammes pour 100 grammes de cobaye; alors que la dose stérilisante est normalement de 4 centigrammes, celle de 15 centigrammes est parfois mortelle chez le cobaye.

Nous venons de voir au laboratoire que les doses insuffisantes peuvent être tenues pour responsables de l'apparition d'une arséno-résistance des trypanosomes. Observe-t-on ces faits en clinique ? Car si les recherches chimiques et biologiques, faites avec les produits ordinairement employés dans la thérapeutique journalière, sont de la plus grande valeur, le point final sera toujours l'observation clinique.

b) Observations cliniques.

Dans les rapports entre l'apparition d'une arséno-résistance et les modalités du traitement, l'observation de certains faits cliniques est de la plus haute importance. Mais, à propos des traitements qui provoqueraient une arséno-résistance, nous

devons souligner qu'une certaine confusion s'est introduite dans ce domaine, confusion résultant du manque de précision des termes employés.

Ainsi l'arséno-résistance est souvent et exclusivement attribuée à un *traitement insuffisant* sans prendre garde que ce terme a une signification différente chez le petit rongeur et chez l'homme. Comme le fait remarquer Barlowatz, si on peut à coup sûr guérir la souris par une dose arsenicale non mortelle, chez l'homme, pour obtenir à toute force une stérilisation du sang périphérique comme on l'obtient chez elle, il faudrait souvent atteindre des doses mortelles. De ce fait, personne jusqu'à maintenant n'a prétendu guérir *tous* les trypanosés, même tout au début de l'introduction des arsenicaux; or, à cette époque, on ne pouvait parler d'accoutumance des souches aux médicaments. Il existe donc une résistance d'emblée, non due à une transmission héréditaire de la résistance acquise par les premiers individus de la souche, au cours de traitements antérieurs. Cette résistance serait un état « préexistant ». Il est bien évident que cet « état préexistant » n'a aucune relation avec notre traitement.

On ne peut cependant pas nier qu'une mauvaise conduite du traitement puisse créer des arséno-résistances. Il y a des degrés dans l'arséno-résistance, et ce qu'on peut dire, si l'on veut conclure de l'animal à l'homme, c'est que ce qu'on appelle un traitement insuffisant, c'est-à-dire un traitement à doses faibles ou de courte durée, aura des *chances* d'amener chez une grande proportion de malades une arséno-résistance modérée; cette arséno-résistance modérée sera cependant suffisante pour rendre la médication désormais inactive chez l'homme, étant donné pour lui le peu de marge entre la dose stérilisante et la dose maniable. Tandis, que par *un bon traitement* fait à fortes doses et prolongé, on aura chez une *minorité de malades* une arséno-résistance *plus* accusée. (En accord avec les conclusions de W. Yorke, *in vitro* et *in vivo*.)

Des observations rapportées par Barlowatz du Mayumbe belge viennent confirmer ces dires : malgré un bon traitement, car en effet le Mayumbe belge est certainement, comme le dit l'auteur du rapport, une des régions où les cures ont été le plus poussées (en 1922 déjà, les trypanosés ambulants y recevaient 15 injections de 0 g. 75 d'atoxyl pour une cure, et les traitements à la tryparsamide y sont aussi relativement forts et longs), des résistances étaient particulièrement nettes : des cobayes inoculés n'étaient pas stérilisés, même temporairement, par des doses de tryparsamides de l'ordre de 1 gr. 5 par kilo de poids en injection sous cutanée (obs. de Barlowatz); d'autres cobayes, envoyés au laboratoire de Léopoldville (communication verbale), s'y montraient également réfractaires aux doses de tryparsamide habituelles chez cet animal.

Spyrou, se basant sur de nombreuses observations qu'il publie, conclut ainsi quant aux doses à employer afin d'éviter l'arséno-résistance :

« I. — Le traitement par de faibles doses de tryponarsyl (tryponarsyl Meurice, équivalent belge de la tryparsamide) prête à la formation d'un plus grand nombre d'arséno-résistances que le traitement par de fortes doses d'emblée (nous savons que ces arséno-résistances sont acquises plus lentement et sont moindres que celles dues à de fortes doses).

» II. — Le traitement d'emblée par de fortes doses diminue le nombre d'arséno-résistances, mais ne le supprime pas complètement. »

Nous avons dit qu'un traitement insuffisant n'avait *que des chances* d'entraîner une arséno-résistance. En effet, on ne peut pas dire que tout « mauvais traitement », au sens que nous l'avons défini (quantité insuffisante, interrompu), crée une arséno-résistance. C'est ainsi que, d'après des recherches effectuées au Congo belge par Barlowatz, sur 103 triples centrifugations (cure complète de tryponarsyl à

dose moyenne de 4 centigrammes par kilo par semaine) faites à des malades ayant reçu deux ou trois injections de tryponarsyl, malades qu'il avait fallu abandonner ensuite pendant cinq semaines avant de reprendre une cure régulière, aucun n'a montré de parasites périphériques. A titre de comparaison, disons que ces triples centrifugations faites avec le même matériel, même personnel, à la même époque sur des trypanosés ganglionnaires positifs avant tout traitement, ont donné 30 résultats positifs sur 45, donc deux tiers.

Chesterman, qui, comme le fait remarquer W. Yorke, fut dans ses premiers travaux un défenseur des doses graduées et faibles, les a maintenant abandonnées, en raison de l'importance qu'il attache actuellement à l'arséno-résistance. Il a pu constater le grand nombre de souches devenues tryparsamido-résistantes; il en a réuni un nombre considérable. Pour lui, « le développement de la tryparsamido-résistance par l'emploi de doses insuffisantes, est amplement prouvé », et, chose importante, il déclara à la fin de son rapport : « Les quatre premières injections sont probablement celles sur lesquelles repose toute l'efficacité du traitement; tout traitement continu, longtemps après que la résistance est établie, devient inutile pour obtenir la guérison. »

Examinant les conclusions de Chesterman, W. Yorke fait cependant remarquer, que, s'il est possible qu'il soit dans le vrai en pensant que la guérison des malades ne peut être obtenue que par de fortes doses, il ne croit pas que cela s'applique à toute l'Afrique. Sans cela, les chiffres des autres sont faux : « Les résultats publiés par les Français sont, je le crois, probablement aussi bons, mais c'est une position absolument différente de savoir s'ils se sont donné la peine de suivre les cas comme l'a fait Chesterman. » Chesterman pense, quant aux résultats français et belges, que ces cas n'ont pas été suivis aussi longtemps que les siens, et ne doute pas que les hommes très compétents qui

travaillent à la question ne publient bientôt d'autres renseignements.

Ici, ouvrons une parenthèse pour dire avec l'auteur anglais la nécessité fondamentale de travaux biologiques soigneux en chimiothérapie : « De nos jours, il y a une tendance pour la chimie à devancer les investigations biologiques; on sort de nouveaux remèdes presque chaque semaine, et cependant nous ne savons pas comment utiliser ceux qui seront des remèdes manifestement excellents et puissants. Nous ne sommes pas encore certains si nous devons suivre l'exemple de Chesterman et donner des doses de tryparsamide telles qu'elles mettent en danger la vue du patient. Je ne sais pas ce que des médecins aussi distingués que notre Président feraient: devons-nous courir le risque de provoquer la cécité de nos malades, ou adopter une méthode moins osée ? Certainement, moi-même, j'hésiterais beaucoup avant de courir délibérément le risque de rendre mon client aveugle. »

Le malheur est qu'il nous faille avoir recours à l'empirisme dans l'essai d'un médicament chez l'homme, et qu'il nous faille en conséquence débuter par de très petites doses, au fur et à mesure que nous connaissons la façon dont elles sont supportées. En pratique, nous en sommes encore là. Car, comme le dit Launoy dans un récent article, nous ne connaissons aucun rapport mathématique susceptible de nous permettre de transposer les doses de toxicité ou d'activité d'un médicament de l'animal à l'homme. Le coefficient $\frac{C}{T}$, *coefficient de sécurité thérapeutique* d'une drogue $\frac{\text{dose curative}}{\text{dose toxique}}$ ne vaut uniquement que pour l'espèce animale sur laquelle il a été établi. C'est cet état de chose qui nous oblige à répéter chez l'homme les injections de doses supportées par eux sans risque d'intoxication, et nous présente l'écueil de la possibilité d'une accoutumance du virus au médicament.

Nous ne voulons par cette remarque que diminuer la responsabilité des premiers expérimentateurs responsables de

la création d'arséno-résistances secondaires à leur traitement; ils n'avaient pas d'autres moyens que l'empirisme pour connaître la toxicité du médicament chez l'homme.

B. — Importance du médicament à employer à chaque période de la maladie.

Nous devons maintenant insister sur l'importance que présente le choix du médicament employé, selon les périodes de la maladie du sommeil. On a remarqué au Cameroun, durant ces dernières années, une action très variable de la tryparsamide. Beaucoup plus grave comme nous allons le voir, ce n'est pas, comme on le préconise trop souvent, un médicament qu'on doit employer à toutes les périodes. On doit réserver l'emploi de la tryparsamide aux périodes nerveuses, étant donné le grand nombre d'arséno-résistances de rechute que ce médicament crée quand il a déjà été employé au début de la maladie.

Les malades qui retirent en deuxième période un rapide profit du traitement sont des malades *neufs* de tryparsamide. Ceux qui sont des trypanosés ayant reçu de la tryparsamide en première période ne sont pas améliorés; les trypanosomes eux-mêmes résistent à la thérapeutique, ou, ayant disparu quelques jours, ils réapparaissent de nouveau. La cause de ces échecs semble résider dans une résistance acquise à la tryparsamide.

Parmi les nombreux malades observés à Ayos, Lore et Marty ont relevé et publié à ce sujet des observations très significatives qui confirment cette conviction (*Bull. de la Soc. de path. exot.*, juill. 1933). Parmi leurs observations les plus récentes, ils ont réuni 100 fiches de malades sortis guéris : sur 100 morts, 80 avaient reçu de la tryparsamide avant la première période; 16 seulement étaient neufs à ce produit; pour les 4 autres, aucun renseignement antérieur. Sur 100 guéris, 84 étaient neufs au produit; 16 seulement

avaient reçu de la tryparsamide avant qu'une ponction lombaire révèle les lésions nerveuses.

Nous voyons par là combien les malades passés en deuxième période après avoir reçu de la tryparsamide fournissent le plus gros pourcentage d'échecs. Remarquons que ceux qui ont reçu en première période d'autres arsenicaux : orsanine, trypoxyl, etc., réagissent le plus souvent très bien à la tryparsamide. L'arséno-résistance serait ici spécifique pour ce seul produit, et elle ne semble apparaître que lorsqu'ils en reçoivent avant l'existence des troubles du liquide céphalo-rachidien. Les autres sels d'arsenic n'ont pas le plus souvent le pouvoir de produire une telle arséno-résistance.

Conclusion : De tels faits semblent bien prouver qu'il faut consacrer la tryparsamide *uniquement* pour la deuxième période si on veut éviter l'apparition d'arséno-résistance ultérieure. Comme elle ne paraît pas avoir de pouvoir préventif contre l'évolution nerveuse, que, d'autre part, employée en première période, elle enlève aux malades la possibilité d'être traités efficacement si des troubles du liquide céphalo-rachidien apparaissent, *on ne doit jamais l'employer sans ponction lombaire préalable*. L'expérience en est maintenant faite.

La ponction lombaire n'étant pas praticable chez tous les anciens malades par les équipes de prospection, elle doit, comme le dit Sice, être réservée et faite à tous les nouveaux malades et aux anciens chez qui on retrouve des trypanosomes dans le sang et les ganglions; pour les anciens malades négatifs, trop nombreux actuellement pour recevoir une ponction lombaire, mieux vaudrait ne leur faire aucun traitement que de leur faire injecter, comme le fait remarquer Lore, un produit qui coûte cher, dont la plupart n'ont aucun besoin, et qui, s'ils rentrent un jour en deuxième période, les condamne presque fatalement à la mort. Et ceci n'exclurait nullement du traitement les trypanosés qui ont des lésions nerveuses, car chez ces malades on peut aisément pratiquer la ponction lombaire et un traitement.

Conclusion. — Dans ce paragraphe traitant de la responsabilité du traitement dans l'apparition de l'arséno-résistance, nous voyons qu'il est des arséno-résistances secondaires au mauvais emploi d'un médicament, à des doses insuffisantes de ce médicament, celui-ci fait à des périodes où le traitement, par suite du nombre des malades, était réduit à quelques injections pratiquées dans le seul but de faire disparaître rapidement les accidents et les trypanosomes du sang périphérique.

Cette arséno-résistance acquise du trypanosome chez l'homme se superpose à celle obtenue expérimentalement.

II. — *Le rôle du trypanosome dans l'apparition de l'arséno-résistance.*

Nous venons de voir en quoi le médicament pouvait être rendu responsable de l'apparition d'une arséno-résistance. Au point de vue étiologique, on peut ensuite accuser soit le trypanosome, soit le terrain.

Nous savons, par le chapitre précédent traitant des responsabilités du médicament, comment il est possible d'obtenir au laboratoire des souches de trypanosomes arséno-résistantes. C'est en vertu de ces propriétés biologiques particulières, qui lui donnent une capacité de défense contre les agents curatifs, qu'on a considéré *le trypanosome* comme responsable de l'apparition de la résistance.

Avant les chercheurs anglais, un grand nombre d'hypothèses ont été érigées sur une base très incertaine de faits discutables. Pour eux, sentant que la question ne pouvait pas être étudiée convenablement *in vivo*, ils eurent recours à la méthode *in vitro*.

En effet, les méthodes d'essais thérapeutiques *in vivo* (bien qu'indispensables pour avoir la preuve de la valeur thérapeutique de la drogue) ne dissocient pas le rôle du médicament, du parasite et de l'hôte. Elles sont insuffisantes quand on recherche le mécanisme de l'action des

drogues en question et la manière dont ces infections deviennent résistantes à l'action du médicament. Cette méthode échoue, en effet, pour fournir des réponses sûres aux questions que nous posons :

Sur quoi agit la drogue ? Doit-elle sa valeur thérapeutique à un pouvoir d'action directe sur les parasites, ou bien tue-t-elle les parasites seulement après avoir subi quelques changements dans le corps de l'hôte; ou encore la drogue agit-elle en stimulant le corps de l'hôte à produire une substance parasiticide ?

Quel est l'agent responsable de l'existence d'une infection résistante à la drogue, est-ce le trypanosome, est-ce le terrain ?

Les renseignements de base peuvent être obtenus par l'examen du pouvoir trypanocide des drogues *in vitro*, car, par ce moyen seul, les facteurs inconnus, d'une valeur incertaine et probablement très variable, dépendant de l'hôte vertébré, sont éliminés. Le procédé de conservation des trypanosomes *in vitro* trouvés, les observations faites par Yorke et ses collaborateurs furent fructueuses.

Si les résultats des recherches faites avant les auteurs anglais furent toujours contradictoires et de valeur incertaine, c'est parce qu'aucun moyen satisfaisant de garder des trypanosomes en vie *in vitro* n'avait été trouvé.

Le premier but de Yorke fut la mise au point d'une méthode de conservation de trypanosomes en suspension, sans diminution du nombre de parasites et sans affaiblissement de leur vitalité pendant vingt-quatre heures au moins à 37° C.

Avant d'examiner les conclusions de cette étude expérimentale et afin de mieux comprendre le mécanisme de l'arséno-résistance des trypanosomes, rappelons les explications données de l'activité thérapeutique des arsenicaux :

a) Ehrlich admet l'action directe parasitotrope du médicament, c'est-à-dire sa fixation sur le protoplasma du parasite : la mort de celui-ci résulterait d'une combinaison du médica-

ment avec une substance du flagellé indispensable à sa vie;

b) Danysz admet l'action indirecte du médicament par modification des humeurs. D'après cet auteur, la mort du trypanosome serait due aux changements amenés par le médicament dans la constitution physico-chimique du sang; il y aurait atteinte du parasite par simple « hétérotomie » entre ce dernier et son milieu.

Les théories d'Ehrlich, théories des chimiorécepteurs, haptophores et taxophores, sont devenues classiques. Les arsenicaux subissent des transformations dans l'organisme, mais c'est par *fixation directe* que ces produits de transformation agissent sur le parasite. Nous pouvons donc, suivant cette théorie, envisager l'arséno-résistance comme *fonction de la perte du pouvoir fixateur des trypanosomes*. Mais nous pouvons aussi bien l'envisager comme résultant de *l'acquisition d'un pouvoir antitoxique du parasite*.

Les chercheurs anglais, grâce à leur technique *in vitro*, comparèrent l'activité trypanocide des composés organiques de l'arsenic pentavalent et de l'antimoine d'une part, des composés trivalents d'autre part. Leurs expériences *in vitro*, en accord avec une série d'expériences sur des souris contaminées, les amenèrent à conclure que l'action thérapeutique des composés *trivalents de* l'arsenic et de l'antimoine dépend entièrement de leur étonnant pouvoir trypanocide. Il est inutile, dans ce cas, de faire intervenir une coopération inconnue et compliquée de la part de l'hôte. Si l'hôte joue, en effet, un rôle certain dans le processus thérapeutique — il est responsable de l'immunité et détermine le taux d'excrétion des drogues et le taux de réduction des mélanges pentavalents — il n'est pas probable qu'il aide au processus thérapeutique en changeant essentiellement la constitution chimique des composés d'arsenic ou d'antimoine.

Quant aux *pentavalents*, qui n'ont aucun pouvoir trypanocide *in vitro*, ils doivent être transformés dans le corps de l'hôte avant de pouvoir exercer une action trypanocide chez lui.

Yorke pense que la résistance aux médicaments est due à des propriétés des trypanosomes eux-mêmes, et ne dépend pas de l'hôte. Pour lui, la résistance est inhérente au parasite. En effet, il réussit avec ses collaborateurs à obtenir des souches résistantes non seulement par la méthode qui consiste à traiter par des doses insuffisantes des souris infectées, mais aussi en soumettant des cultures de trypanosomes à l'action des médicaments dans des tubes à essais. Nous avons déjà vu qu'il réussit à préparer par ce procédé une souche 500 fois plus résistante à la tryparsamide réduite que la souche normale. L'auteur conclut : « *La résistance aux médicaments est un caractère inhérent au trypanosome lui-même et ne dépendant en aucune façon de l'hôte.* »

Ceux qui pensent que le terrain joue le premier rôle dans l'apparition de la résistance répondent à une telle conclusion que, la fixation du médicament par le parasite étant évidente, le rôle de l'organisme n'en reste pas moins primordial dans cette apparition. Sinon, disent-ils, comment un parasite pourrait-il cesser de devenir résistant en changeant d'hôte ? Seules les variations des complexes formées par les albumines de l'organisme et l'arsenic l'expliqueraient. Mais cet argument ne tient pas, car, comme nous le verrons plus loin, la résistance du parasite, comme l'ont montré les travaux de l'École de Liverpool, se conserve, contrairement aux données classiques, même quand la souche résistante est passée d'une espèce à une autre espèce.

Spyrou, constatant la stricte limitation des foyers d'arsénorésistance à des régions déterminées, en retire l'impression qu'on doit chercher la cause de cette résistance dans la nature peut-être différente de l'agent pathogénique. Une étude faite par cet auteur sur cette hypothèse n'a pas encore été publiée.

Conclusion. — Pour certains, nous venons de le voir, le trypanosome doit être incriminé dans l'apparition de la résistance des trypanosomoses à l'arsenic.

Quelle est la nature du changement remarquable qui permet à des trypanosomes résistants de supporter 500 fois autant de tryparsamide réduite que la souche originelle ?

La nature de l'arséno-résistance du trypanosome.

Ehrlich expliquait la résistance aux drogues en admettant une diminution dans l'affinité des « chimio-récepteurs » du parasite résistant à la drogue. Cette théorie a été assez discutée; le pharmacologiste Voegtlin écrit qu'il entreprit une étude de chimiothérapie en raison de la faiblesse de la théorie d'Ehrlich.

Voegtlin émit une théorie très ingénieuse : les trypanosomes devenus résistants aux arsenicaux ont pu absorber des quantités relativement grandes d'arsenicaux parce qu'un excès de « composé sulfhydrile » leur permettait de les supporter et de devenir ainsi arséno-résistants.

Warrington Yorke et ses collaborateurs ont, au contraire, montré que la résistance d'une souche est due à la *non-absorption des arsenicaux*, bien que ceux-ci soient présents dans les cultures à des concentrations rapidement mortelles pour des souches normales.

Ces résultats, qui ont été récemment confirmés par Von Jancsó dans des expériences d'un ordre tout à fait différent, nuisent à l'hypothèse de Voegtlin et sont en accord avec celle d'Ehrlich ou avec toute autre qui supposerait que la résistance aux médicaments est due à une imperméabilité du parasite.

L'arséno-résistance est-elle un processus de sélection ou un processus de mutation ?

On s'est demandé si le développement de la résistance d'une race de trypanosomes aux drogues était le résultat d'un *processus de sélection* : assiste-t-on à l'élimination des individus les plus sensibles et à la survivance de ceux qui

sont le plus naturellement résistants et qui tendent à produire des descendants semblables à eux ?

Avons-nous plutôt affaire à un *processus de mutation*, processus de mutation se traduisant par un changement progressif chez tous les individus, par suite des contacts fréquents de la souche avec des concentrations convenables de médicament ? Y a-t-il eu acquisition d'un nouveau caractère qui s'est transmis aux générations suivantes ?

Les conclusions de W. Yorke à ce sujet sont les suivantes : « Nous pensons, d'après nos expériences, que le développement de la résistance à la drogue est le résultat d'une suite de transformations, d'un processus de mutation, bien que nous ne puissions exclure, dans certaines circonstances, l'aide d'un processus de sélection. »

III. — *Le rôle du terrain dans l'apparition de l'arséno-résistance.*

En ce qui concerne le rôle joué par l'organisme dans l'apparition de l'arséno-résistance, la question est très complexe. Pour certains, il s'agirait d'une déficience d'un organisme qui capitule, qui, fatigué par la longueur de la lutte, ne peut plus en faire les frais, parce qu'il a épuisé ses réactions de défense naturelle. Cet organisme déchu est incapable, dès lors, de tirer parti du médicament que l'on met à sa disposition.

Dans les expériences montrant la production d'une résistance des trypanosomes *in vitro*, seul le trypanosome peut être tenu pour responsable de son accoutumance au médicament. Il s'agit uniquement dans ce cas d'un *résistance du parasite*.

Dans la *résistance des trypanosomoses*, certains auteurs, comme de Marqueissac, accordent un rôle important à l'hôte : pour lui, « ces trypanosomes, dits « arséno-résistants », le sont non parce qu'ils ont acquis des propriétés nouvelles,

mais parce qu'ils sont placés dans un milieu chimio-biologique tel que les conditions de l'action des arsenicaux sur le parasite sont modifiées ».

Ehrlich avait pu conclure que l'action directe du médicament sur le parasite n'expliquait pas *en totalité* l'action thérapeutique constatée. C'est pourquoi on peut envisager aussi l'intervention d'une *interaction* entre l'agent chimique injecté et l'hôte, d'où sortirait un composé actif. Cette *interaction* nous apparaît surtout probable pour les arsenicaux pentavalents, qui, nous le savons, n'ont aucune action trypanocide *in vitro*.

L'hypothèse de ce rôle joué par l'organisme dans l'apparition de l'arséno-résistance des trypanosomoses repose sur les données suivantes :

1° Les travaux de Levaditi ont donné quelque idée de la réaction de l'organisme au composé arsenical : il y a combinaison dans l'organisme récepteur des médicaments arsenicaux avec les albumines de l'hôte. Ainsi se forment des complexes protéo-métalloïdiques appelés *toxalbumines arséniées* (*trypanotoxyl* de Levaditi). Ces toxalbumines agissent par trypanolyse directe, puis par catalyse sur les effets stérilisants naturels des cellules et des anticorps. Que, pour une raison quelconque, les toxalbumines arséniées ne se forment pas, il se créera une résistance qui existera d'emblée où se développera progressivement. Pour Levaditi et Hopkins, la formation du trypanotoxyl devrait surtout être attribuée au *glutathion* des cellules. De même, on pourrait penser aussi que le peu d'action de la médication arsenicale dans les neuro-trypanosomoses serait due, comme Pommarès d'accord avec Mouneyrat l'avait accepté pour les neurosyphilis, à une chimiotaxie négative entre les arsenicaux et les lipoïdes cérébraux.

Se rapprochant de la théorie de Levaditi, Yernaux, étudiant les syphilis arséno-résistantes, pense que la résistance relèverait « d'un état spécial des humeurs de l'organisme ne transformant pas les arsenicaux de façon à les rendre parasi-

ticides ». Il y aurait aussi pour Gougerot, Gilbert, Lesné et Mme Ardoin-Linossier, incapacité de l'organisme à rendre l'arsenic actif, d'où l'apparition d'une résistance à l'arsenic.

Pour Jessner, en cas d'arséno-résistance, l'organisme serait intolérant aux composés chimiques et assurerait ainsi incomplètement *la vitalisation de l'agent thérapeutique*.

Comment se fait, dans les cas de récidive ou de résistance, cette absence de *vitalisation* ou d'activation thérapeutique des médicaments ?

Peut-on, dans ce cas, mettre en cause l'anergie de l'organisme ? On ne saurait le dire. Quoi qu'il en soit, des faits cliniques ont montré qu'il est possible d'obtenir d'heureux résultats dans le traitement en modifiant l'état humoral par des traitements non spécifiques — autohémo, protéinothérapie — alors que l'arsenic et d'autres produits parasiticides se sont montrés inactifs. Est-ce le choc colloïdoclasique qui, dans ce cas, a transformé le terrain, le rendant allergique ? C'est possible, mais il est bien difficile de le démontrer.

En plus de son rôle dans la formation des toxalbumines, l'organisme possède d'autres moyens de coopération défensive, que nous allons passer en revue :

2° L'intervention des *leucocytes* et du tissu lymphoïde paraît hors de doute dans les réactions de l'organisme aux composés arsenicaux (travaux de Jakimoff, d'Amato, de Blasio, Babalian, Gouin). L'action du médicament peut, de ce fait, varier avec celle des leucocytes. Dans les trypanosomoses, « l'épreuve de Gouin », ou leucocyto-réaction [1], permettrait sans doute, comme en syphilithérapie, de prévoir la résistance des trypanosomes aux médicaments injectés.

3° *Le système réticulo-endothélial* fixe et retient l'arsenic sur l'assimilation et l'élimination duquel il exerce très probablement une action variable suivant les sujets et suivant

(1) La leucocyto-réaction, épreuve de Gouin, consiste en une leucopénie franche deux heures après l'injection médicamenteuse (chute du nombre de leucocytes de 8.000 à 2.000 par exemple), en cas de résistance au médicament injecté.

son intégrité. Il contribue, comme on va le voir, à la défense antitoxique et sans doute à l'apparition de l'arséno-résistance.

Pour Kritschewski et Meersohn, Jungeblut, Brunelli, c'est lui qui *vitalise et active* les arsenicaux. Panisset a montré que si on bloque les cellules de Kupffer du foie en les tatouant par une injection d'encre de Chine, la moitié de la dose mortelle de 914 suffit à tuer l'animal. On peut penser qu'en face d'un défaut aussi grossier d'assimilation existent des troubles plus délicats susceptibles de se traduire précisément par des phénomènes d'arséno-résistance (Barthélémy). Le mécanisme de ces troubles n'a pas été pénétré, et on ne sait pas s'il s'agit par exemple d'un arrêt total de l'arsenic dans le foie sous une forme inactive vis-à-vis du trypanosome, ou d'une transformation anormale ne permettant aux autres organes d'élaborer que des toxalbumines moins efficaces.

Durant ces dernières années, de nombreuses recherches ont été effectuées, dans le but de déterminer le rôle qui revient au système réticulo-endothélial dans la défense spontanée de l'organisme et d'élucider son rôle dans l'évolution d'une infection expérimentale traitée par les méthodes de thérapeutique chimique. Le système réticulo-endothélial intervient-il dans la genèse des anticorps, c'est-à-dire dans les phénomènes d'immunité naturelle ou acquise vis-à-vis d'une infection; ou bien tient-il sous sa dépendance, du moins en partie, l'action des substances chimiques possédant une action thérapeutique ?

(Dans cet ordre de recherches, notons que Kikuth et Regendanz font remarquer que les résultats peuvent être extrêmement variables selon les animaux employés.)

Pour Kritschewski et ses collaborateurs, le système réticulo-endothélial agit par accumulation des agents médicamenteux dans ses cellules : « Quand on exclut le système réticulo-endothélial, en tout ou en partie, le produit chimique actif est plus rapidement éliminé; ainsi, on peut avoir l'impression que ce dernier perd son activité. »

Des travaux récents dus aux professeurs N. von Jancsó et Hertha von Jancsó, de Budapest, dont nous avons pu prendre connaissance grâce à l'aimable envoi qu'ils ont bien voulu nous faire, jettent une nouvelle lumière sur le rôle joué par le système réticulo-endothélial dans l'apparition de la trypanosomo-résistance aux drogues.

Expérimentant sur *T. brucei*, ces auteurs montrent que l'apparition d'anticorps trypanocides pour *T. brucei* est due à la rate; ils insistent sur le rôle important que joue l'immunité humorale dans le mécanisme chimiothérapique, car, après le traitement chimique, les anticorps spécifiques sont capables de tuer un nombre important de trypanosomes qui avaient échappé au choc chimiothérapique. Ainsi, une cure définitive, sans rechute, peut être obtenue même si l'agent thérapeutique ne détruit pas tous les trypanosomes de l'organisme. Il faut évidemment que le nombre des parasites survivants ne soit pas trop élevé. Le rôle de la rate est montré par le fait qu'une splénectomie pratiquée après l'emploi de doses suffisantes à la stérilisation d'un animal normal empêche l'effet thérapeutique du médicament : des trypanosomes réapparaissent précocement dans le sang. Dans leurs expériences, N. von Jancsó et H. von Jancsó utilisent *la germanine* (*Bayer* 205); ils concluent au rôle important joué par les phagocytes du système réticulo-endothélial, la germanine ayant sur les trypanosomes un pouvoir semblable à l'action des opsonines; si on exclut le système réticulo-endothélial, ou si celui-ci ne remplit pas son rôle, il n'y a plus de phagocytose des trypanosomes, et les anticorps immunisants ne sont engendrés qu'à l'état de traces. Ainsi, la phagocytose et l'action opsonique jouent un rôle aussi important en chimiothérapie que dans l'apparition de l'immunité.

On voit donc qu'à côté de la vieille théorie d'Ehrlich invoquant une action directe du médicament sur le parasite, d'autres auteurs ont émis l'hypothèse d'une action indirecte du médicament : l'hôte serait appelé à jouer un rôle dans le

mécanisme d'apparition de l'arséno-résistance; le Bayer 205 seul ne tue pas les trypanosomes : l'hôte intervient dans le processus de la lutte.

Notons que, pour Von Jancsó, l'action trypanocide de la germanine relèverait de l'arrêt qu'elle apporte dans le *métabolisme des sucres chez les trypanosomes*, l'effet opsonique du médicament résultant de l'abaissement des glucides des trypanosomes. Etudiant ce rapport entre les troubles du métabolisme des hydrates de carbone et la sensibilité chimiothérapique des trypanosomes, l'auteur injecta à des souris infectées par *T. brucei*, des dérivés de la guanidine qui provoquent une hypoglycémie (1936). Si l'action de la germanine est en relation avec le métabolisme des hydrates de carbone des trypanosomes, tout autre corps que la germanine, capable de troubler le métabolisme des hydrates de carbone, doit avoir une action trypanocide. Les auteurs emploient la synthaline; chez des animaux dont le système réticulo-endothélial est *bloqué*, la synthaline produit les mêmes changements que la germanine sur la morphologie des trypanosomes (?). Pour ces auteurs, le rôle du 205 Bayer s'apparenterait à celui de la synthaline : les parasites sont opsonisés par le médicament, et chez des animaux non bloqués, ils sont enlevés de la circulation par phagocytose du système réticulo-endothélial.

Pour Von Jancsó, *l'obtention d'une souche résistante de trypanosomes est facile et très rapide si on bloque le système réticulo-endothélial de l'organisme* :

Il obtient très rapidement une souche de *T. brucei* résistante à la germanine (Bayer 205) chez des animaux (souris) dont il avait paralysé les défenses naturelles. Sa méthode consiste à *bloquer* le système réticulo-endothélial par une splénectomie pratiquée deux à quatre heures avant le traitement, puis par une injection de cuivre électro-colloïdal trois à quatre heures après l'injection de germanine aux souris. La rapidité de l'obtention d'une souche résistante est remarquable : douze injections suffisent. Avec *T. rhodesiense*, il

leur fallut douze mois. Von Jancsó en déduit que *si, dans les conditions normales, la résistance des trypanosomes aux médicaments ne se fait pas rapidement, c'est parce que les défenses naturelles de l'hôte contrebalancent cette tendance; si les défenses naturelles n'existent plus, la résistance apparaîtra rapidement.*

Par ailleurs, Hassko remarque aussi que le blocage du système réticulo-endothélial limite l'action de l'émétine, et conclut que la fonction de ce système est de débarrasser l'organisme par phagocytose des trypanosomes attaqués par le médicament.

Il semble donc que le système réticulo-endothélial joue un rôle important dans l'apparition de certaines arséno-résistances.

Nombreux sont les auteurs qui pensent, d'après ces données, que la question du terrain, de l'hôte, est de première importance dans la chimio-résistance de l'infection trypanique, qu'il s'agisse de trypanosomoses sanguines ou de trypanosomoses méningées. Kleine fait remarquer qu'alors que la germanine réussit contre *T. rhodesiense* chez l'homme, elle est le plus souvent inactive pour le bétail, et inversement pour l'antimosan.

C'est dans le cas d'une arséno-résistance primitive chez des malades vierges de tout traitement arsenical antérieur que le rôle joué par le terrain semble être le plus net. Ces résistances d'emblée pourraient être dues à un terrain spécial, ce seraient alors des *résistances de terrain*. Dans cette notion de mauvais terrain, ce serait la glande hépatique qui, de tous les organes et de tous les systèmes, jouerait le rôle primordial. Levaditi a, en effet, montré expérimentalement que l'atoxyl à des doses inefficaces contre les trypanosomes *in vitro* devient efficace dès qu'on ajoute à la solution un fragment de foie ou quelques gouttes d'une solution d'extrait hépatique. (A côté de la cellule épithéliale remplissant ses fonctions complexes dans le métabolisme des médicaments chimiques, rappelons les fonctions de la cellule hépatique

endothéliale, ou cellule de Kupffer, sur laquelle nous avons insisté.)

Conclusions : Le rôle de l'hôte ne peut être mis en doute parmi les facteurs d'une arséno-résistance. Toutes les notions que nous venons d'exposer sur l'action du terrain dans l'apparition des arséno-résistances nous font comprendre que nous pourrons parfois modifier le terrain arséno-résistant : par d'autres produits trypanocides, d'où la nécessité des cures plurimédicamenteuses; par des méthodes allergisantes, comme cela s'observe parfois en syphilithérapie : protéinothérapie (autohémothérapie, injection intradermique de sérum), opothérapie, pyrétothérapie, etc.

IV. — *Conclusion.*

Le rôle de l'*hôte* est indéniable dans certains cas d'arséno-résistance, mais il semble difficile de faire passer les responsabilités de l'organisme avant celles du *trypanosome*. Il est évident qu'on ne peut invoquer uniquement le rôle du terrain pour l'expliquer, car, en présence de l'augmentation des cas arséno-résistants, ce serait conclure que le terrain s'est modifié avec le temps. En admettant ce rôle rempli par le terrain dans certain cas, nous le croyons très limité, et il nous semble plus vraisemblable avec les chercheurs anglais de tenir pour principal responsable de l'arséno-résistance des qualités particulières inhérentes *au trypanosome* lui-même, qualités dont un mauvais emploi du *médicament*, au sens où nous l'avons défini, peut être rendu responsable.

CHAPITRE II

LES CARACTERES DE LA RESISTANCE

Nous envisagerons successivement dans ce chapitre :

I. — *La conservation et la transmission de l'arséno-résistance.*

II. — *La rapidité d'apparition de l'arséno-résistance.*

III. — *La relativité et les degrés de l'arséno-résistance.*

IV. — *La spécificité de la résistance : résistance spécifique* à un arsenical, ou résistance à tous les arsenicaux ? « Arséno-résistance » ou « chimio-résistance » ?

I. — *La conservation et la transmission de l'arséno-résistance.*

Dans le chapitre consacré au substratum de l'arséno-résistance, nous avons dit qu'un des arguments les plus importants en faveur de l'arséno-résistance, particularité du parasite, était la transmissibilité de la résistance.

On s'est longtemps demandé si l'arséno-résistance se transmettait inchangée à travers plusieurs passages, ou si elle se perdait après des passages successifs. Dans cette dernière hypothèse, se perdait-elle brusquement lors du premier passage, ou disparaissait-elle progressivement à chaque passage ?

A. — Conservation de la résistance après passage sur des animaux de la même espèce.

Cette conservation de la résistance est admise depuis les travaux d'Ehrlich. Les recherches actuelles de Launoy sont venues les confirmer. Launoy expérimente sur *T. annamense*

résistant à la tryparsamide. Il observe que ce virus résistant, régulièrement passé sur souris neuves, sans entretien de résistance, s'oppose au soixante-dix-septième passage (fait le 8 mai 1936), au blanchiment des animaux par des doses de tryparsamide de 0 g. 04. La dose habituellement stérilisante de l'infection à virus normal est de 0 g. 015. A partir de 0 g. 05 et jusqu'à 0 g. 07 exclus, un blanchiment sur trois animaux est observé; mais ce blanchiment est tardif et la rechute apparaît les jours suivants. Avec la dose de 0 g. 07, l'auteur obtient sur trois souris le blanchiment d'un animal le premier jour du traitement; les autres n'ont pas été blanchis. Launoy conclut : « La résistance à la tryparsamide, acquise expérimentalement par *T. annamense*, reste intacte au soixante-dix-septième passage chez la souris, c'est-à-dire après dix mois de passages non entretenus. Le caractère paraît donc bien acquis. »

B. — Conservation de la résistance après passage sur des animaux d'espèces différentes.

En 1908, un savant français, Mesnil, et son élève Brimont, étudient la résistance des trypanosomes à l'atoxyl, et constatent qu'une race de trypanosome, devenue résistante dans une espèce animale (la souris) perd cette résistance lorsqu'elle est inoculée à un autre hôte d'espèce différente (le rat).

L'importance du problème de la conservation ou de la non-conservation de la résistance après passages à travers différentes espèces est primordiale. En effet, il est presque impossible de savoir par la seule observation humaine si la résistance des trypanosomes aux médicaments est la cause des échecs que l'on rencontre si souvent dans le traitement. Si la résistance est perdue quand on transmet le trypanosome de l'homme aux animaux de laboratoire, il est difficile de l'admettre.

C'est pour résoudre cette question que Yorke et l'école de

Liverpool entreprirent de nouvelles recherches. Dans un examen expérimental nouveau du problème, ils utilisent la culture résistante à l'atoxyl, mentionnée précédemment dans leurs travaux.

Leurs expériences n'ont pas confirmé les observations de Mesnil et Brimont, par plus que celles de Breinl et Nierenstein, et autres. Une race de *T. rhodesiense*, résistante à l'atoxyl chez une souris, continua à manifester pleinement sa résistance quand elle fut transmise aux rats. De même qu'une souche conserve la résistance à la tryparsamide qu'elle avait chez la souris, quand elle est transmise au lapin, de même une souche tryparsamido-résistante chez le lapin conserve une résistance complète quand elle est ensuite inoculée à la souris.

Des travaux des mêmes auteurs montrent aussi la conservation de la résistance *in vitro*. Ils disent que les conclusions de Mesnil et Brimont relatives à la soit-disant perte de la transmission de l'arséno-résistance à la suite de passage sur espèces différentes, sont dues à l'emploi de cultures n'ayant qu'un degré de résistance relativement faible.

Confirmant les travaux de Yorke, Launoy prouve à son tour que l'arséno-résistance se transmet d'espèces à espèces.

Expérimentant sur *T. annamense*, il injecte du virus de cobaye rendu résistant à la tryparsamide à des souris; puis il recherche comment se comporte le virus de ces souris quand on leur injecte des arsenicaux pentavalents : tryparsamide, trypoxyl, orsanine, et un composé arsenical trivalent : le 663. Comme Yorke, il remarque que l'accoutumance du virus, acquise chez le cobaye, ne diminue pas, lorsque le virus est passé chez la souris, et cela même après 15 et 20 passages. *C'est plutôt le contraire qui se produit.*

C. — Conservation de la résistance à travers la glossine.

Autre problème aussi angoissant : une race résistante est-elle transmissible par la glossine, et, s'il en est ainsi, ce

caractère de résistance persiste-t-il après la transmission par la mouche ?

a) Point de vue expérimental.

Le problème de la conservation de la résistance d'une souche après le cycle du développement des trypanosomes dans l'insecte a été étudié par Werbizki et Gonder (1911), par Reichenow et Regendanz (1927), par Duke (1927), puis par Yorke et ses collaborateurs. Maintes expériences échouèrent; les races employées, races soit-disant résistantes, n'étaient sans doute, si elles l'étaient, qu'un peu plus résistantes que les souches originelles normales, dont elles dérivaient (Yorke).

Les auteurs de Liverpool communiquent, en 1933, le résultat de leurs investigations. Ils obtinrent par avion des larves de *Glossina morsitans*, provenant du Tanganyka, et des larves de *Glossina palpalis*, provenant de l'Uganda, recueillies par MM. Duke et Corson (1). Les trypanosomes utilisés dans ces expériences étaient une souche de *T. brucei* obtenue par le Docteur Adams dans le Sud-Ankole, Uganda, en exposant un chien à la morsure de *Glossina morsitans* en avril 1931 et maintenue depuis chez des cobayes. La réaction de ces trypanosomes, rendus résistants aux différents composés arsenicaux, fut vérifiée chez les cobayes et les souris. Par exemple, il fut montré que, chez 3 cobayes, à qui on donna des doses de 0 g. 15 de tryparsamide par kilo, aucun d'entre eux ne montra un sang négatif, respectivement au bout d'un et cinq jours. L'un mourut en cinq jours de l'action toxique du produit. Il est ainsi clair que l'infection des cobayes résistait à la dose maximum de tryparsamide, bien tolérée par ces animaux (c'est-à-dire 0 g. 5 par kilo). Cette race fut ensuite soumise à l'action des corps arsenicaux chez

(1) Les auteurs donnent un compte rendu des méthodes employées pour l'expédition des mouches, des méthodes employées pour leur conservation au laboratoire et de la technique adoptée pour les expériences de transmission.

d'autres cobayes et chez des souris, et elle résista aux doses maximum tolérées (pour les souris, 45 milligrammes de tryparsamide, 2 milligrammes de tryparsamide réduite, 30 milligrammes d'arsacétine, 0,6 mmg. d'halarsol, pour 20 grammes d'animal) (notons qu'après l'administration répétée de doses graduellement croissantes de produit au cobaye injecté en vue d'obtenir l'arséno-résistance, ce changement dans la résistance à la drogue n'était accompagné d'aucun changement dans la morphologie ou le pouvoir pathogène des trypanosomes).

Les conclusions de ces chercheurs sont formelles :

« Les expériences de transmission furent couronnées de succès avec :

» 1° La souche originelle normale;

» 2° La lignée tryparsamido-résistante de la souche originelle (premier passage chez la mouche);

» 3° La lignée tryparsamido-résistante provenant de la souche résistante, qui avait déjà été transmise une fois par la glossine (deuxième passage chez la mouche). »

Ajoutons que, dans chaque expérience, les résultats obtenus avec *Glossina palpalis* peuvent être comparés avec ceux obtenus par *Glossina morsitans*. Avec chaque espèce, les conditions d'expériences furent identiques. Le nombre total de mouches est faible, mais les tableaux suggèrent que la souche de *T. brucei* se transmet plus facilement par *Glossina morsitans* que par *Glossina palpalis*.

Duke fait remarquer que Shilling, selon des expériences de transmission effectuées avec des races très virulentes (?) de *T. brucei*, était arrivé à des conclusions opposées, concluant que le passage à travers la tsé-tsé enlève à une souche tous les caractères anormaux acquis.

Après ces travaux sur *T. brucei*, d'autres recherches entreprises sur *T. rhodesiense* confirment que la résistance à

l'atoxyl de *T. rhodesiense* se perpétue par la mouche tsé-tsé, malgré les mutations du parasite dans l'organisme du diptère.

Mentionnons aussi les travaux de Lester, qui montrent que la résistance au sérum humain d'une souche de *T. brucei* se conserve lors de la transmission cyclique par *Glossina tachinoïdes*.

Les choses se passent-elles de même pour *T. gambiense* ?

La question de la transmission cyclique par les glossines de *T. gambiense* résistant au trypoxyl avait été inscrite, dès 1927, au programme de la Commission internationale de la Société des Nations pour l'étude de la maladie du sommeil. H.-L. Duke (rapporteur prov. de la Soc. des Nat., 1927) la traita en utilisant, non *T. gambiense*, mais *T. brucei*, résistant à l'atoxyl et maintenu sur des singes cercopithèques. Il observa le maintien de la résistance à travers trois passages cycliques, sans atténuation. Les travaux de Duke confirment donc les résultats obtenus par Yorke. Cependant, ils ne répondent pas à la question posée, à savoir : en est-il de même avec *T. gambiense* ? Duke pense bien qu'il ne faut pas raisonner par analogie, ce n'est pas parce qu'un caractère acquis de résistance à l'arsenic pour *T. rhodesiense* ou *T. brucei* est transmis inaltéré par son passage dans la glossine qu'il en est de même pour *T. gambiense*.

Duke s'appuie sur le fait que les races de trypanosomes manifestent dans la nature différentes réactions aux composés de l'arsenic : « D'après la conclusion des cliniciens ayant étudié les populations indigènes atteintes de trypanosomiases, *T. rhodesiense* normal est résistant, et *T. gambiense* normal sensible aux doses thérapeutiques des dérivés de l'As ». (Fait qu'on retrouve d'ailleurs chez les animaux de laboratoire.) Au sujet de *T. gambiense*, Duke signale, dans un article, que les seuls essais en vue d'isoler récemment des souches de *T. gambiense* résistantes à l'arsenic sont ceux de Wallace, à Entebbe, et ceux de Taylor dans l'Afrique de l'Ouest. Ces deux chercheurs réussirent tous les deux, après

quelques difficultés, à obtenir une souche résistante. Or, aucun ne constata la transmission de cette souche *gambiense* résistante par la glossine. Nous voyons que Duke, dans cet article (1933), n'est pas convaincu que Yorke et ses collègues aient raison en considérant les conclusions tirées de leurs études sur *T. rhodesiense*, *T. brucei*, *Glossina morsitans* et *palpalis*, comme applicables à *T. gambiense*.

On ne pourrait conclure avec *T. gambiense* si les travaux de Van Hoof et Henrard n'étaient venus résoudre ces doutes de Duke.

Les Belges Van Hoof et Henrard, sans connaître les travaux antérieurs de Yorke sur *T. brucei*, cherchent presque en même temps à vérifier si une race de *T. gambiense* résistante à l'arsenic peut être transmise par *Glossina palpalis*, et si la race, après passage cyclique chez son hôte invertébré, conserve son caractère résistant.

Voici le compte rendu de leurs travaux :

1° *Race G. Bernard Lisala.* — Le malade, âgé de 30 ans, fut probablement infecté sur la rivière n'Giri, près de Kinwenza. La maladie fut diagnostiquée le 1er septembre 1932, par ponction des ganglions. A ce moment, une ponction lombaire montre 80 cellules par centimètre cube. Entre le 22 septembre et le 23 novembre 1932, on fit 9 injections de 2 grammes de tryponarsyl chacune. Une ponction lombaire montre alors 20 cellules par centimètre cube. Le 14 décembre 1932, on trouve beaucoup de trypanosomes. Le malade fut alors traité par Dn 12 (un composé pentavalent de Sb et quinoléine), auquel le trypanosome ne montra pas de résistance.

2° *Race H. Momfo Essa.* — Femme âgée de 25 ans, contaminée à Black-River (chenal) et diagnostiquée par ponction glandulaire le 22 août 1932. A cette date, le liquide céphalo-rachidien contient 48 cellules par centimètre cube. Du 22 août au 1er décembre 1932, on fait 15 injections de 2 grammes de tryponarsyl à des intervalles irréguliers. Les trypanosomes ne disparaissent pas de la circulation, et le 16 décembre le

liquide céphalo-rachidien contient encore 21 cellules et 0 g. 40 d'albumine. Les trypanosomes étaient également résistants au Dn12.

Leurs expériences portaient sur 10 races arséno-résistantes. Les transmissions ne réussirent qu'à partir des races que nous avons décrites; 8 furent transmises sans conservation de la résistance.

Duke se demandait si la transmission de l'arséno-résistance par la mouche dépendait d'une question d'espèces de trypanosome. Voilà, dans une même espèce, des souches résistantes diverses qui sont les unes transmissibles, et les autres non. L'explication de ce phénomène ne réside donc pas dans une question d'espèces différentes.

Ouvrons une parenthèse pour relater une constatation importante que firent ces auteurs : aucun des essais faits non à partir de mouches nourries sur des malades, mais à partir de mouches nourries sur des animaux contaminés directement à partir du malade, n'a montré une glossine infectée biologiquement, bien que, dans certains cas, les intestins fussent infectés. Le simple passage mécanique (au moyen de la seringue) d'un trypanosome d'un malade à un cobaye peut suffire à rendre le trypanosome intransmissible par la mouche, qu'il soit résistant à l'As ou non.

En somme, la transmission d'un trypanosome de l'homme au cobaye par la seringue empêche la transmission du trypanosome de ce cobaye par la mouche à un autre hôte (mais elle n'empêche pas sa transmission mécanique).

Expérimentalement sur les deux races transmises que nous avons citées, les auteurs concluent que la résistance au tryponarsyl de *T gambiense* est conservée après passage cyclique dans *Glossina palpalis*.

b) Point de vue clinique.

Ce n'est pas parce que la transmission expérimentale de la résistance d'une souche de *T. gambiense* d'animal à ani-

mal par la glossine est prouvée que cette même transmissibilité d'homme à homme doit en être déduite. Il faut encore, pour arriver à cette conclusion, que ces travaux soient confirmés par l'observation clinique : « Observation en milieu humain. »

Pour prouver cette transmissibilité d'homme à homme par des critères épidémiologiques, il faudrait, comme le fait remarquer Barlowatz, un ensemble de circonstances favorables, qui ne peuvent être réunies que par un hasard exceptionnel.

Première difficulté. — Il faut :

1° soit un territoire indemne de trypanosomose mais contenant des glossines; d'où nécessité d'une mission qui ait vérifié un tel état de choses; or, les missions chargées du dépistage des trypanosés travaillent en pays infestés;

2° soit un territoire contaminé, mais sans cas d'arséno-résistance primitifs (dès le début du traitement). Toujours nécessité d'une mission durant un temps assez long et contrôle des résultats des traitements.

Deuxième difficulté. — Il faut qu'un malade arséno-résistant arrive dans le territoire. Nécessité d'un contrôle du pouvoir contagieux, de l'absence d'un traitement immunisateur et de l'échec de l'arsenic.

Si ces difficultés étaient surmontées, on devrait constater, après l'arrivée de ce malade, l'apparition de trypanosés résistants d'emblée à un ou plusieurs arsenicaux.

On peut avoir cependant une forte présomption en faveur de cette transmissibilité d'homme à homme, car certains faits ne semblent pouvoir s'expliquer que par son existence. Nous voulons parler des constatations faites au Mayumbe belge par Barlowatz. Il s'agit de nouveaux cas d'arséno-résistance apparus dans le village de Kiniati où une femme s'était avérée arséno-résistante. Dans tous les villages environnants, pas d'arséno-résistance observée. Les cas de cet

auteur (Kiniati, 1929) sont, pour lui, un exemple de contagion de trypanose résistante à la tryparsamide. A une telle observation, de nombreuses objections peuvent être formulées, car, certes, toutes les conditions optima dont nous parlions plus haut pour une démonstration péremptoire ne sont pas toutes réunies, mais elles semblent suffisantes pour faire pencher l'auteur vers l'affirmative.

Conclusion. — Le caractère de résistance d'un trypanosome se transmet inchangé, après son passage à travers la glossine. Ce fait est démontré, pour *T. brucei* et *T. rhodesiense*, sur des animaux de laboratoire.

Seules, certaines souches résistantes de *T. gambiense* ont montré qu'elles conservaient leur résistance après passage dans la mouche.

Ces faits observés sur des animaux de laboratoire semblent pouvoir s'appliquer à la transmission d'homme à homme.

II. — *Rapidité d'apparition de l'arséno-résistance.*

Les travaux de Launoy venant à la suite de ceux d'Ehrlich, de Mesnil et de l'Ecole de Liverpool montrent la grande rapidité avec laquelle s'installe l'arséno-résistance.

Dans ses recherches sur l'infection expérimentale par *T. annamense* du cobaye, rendue résistante par des doses insuffisantes de tryparsamide, Launoy constate que « cette accoutumance paraît s'installer dès la première injection ». Une seule injection non stérilisante détermine déjà un degré net d'accoutumance au toxique. Il constate, en outre, que cette résistance s'accroît avec le temps : en quatre mois, la résistance du virus est quadruplée *in vivo*.

Chez l'homme, l'apparition de l'arséno-résistance doit se faire aussi très rapidement. Nous avons déjà dit, dans l'examen d'un rapport de Chesterman sur l'apparition de tryparsamido-résistances, que, pour lui, « les quatre premières injections sont probablement celles sur lesquelles repose toute l'efficacité du traitement ».

Warringhton Yorke conclut de ses travaux : « La rapidité avec laquelle se produit la résistance varie moins suivant la nature de la drogue employée que selon la façon dont on l'administre. » Il fait remarquer que la rapidité d'apparition de la résistance dépend aussi du médicament employé. Quoique la rapidité avec laquelle s'acquiert la résistance à la drogue dépende surtout de l'importance et de la fréquence des doses, il trouve qu'en général il est plus facile d'obtenir une race résistante avec des composés d'As et d'antimoine, tels que : atoxyl, tryparsamide, arsacétine et stibényl, qu'avec l'halarsol et le novarsénobenzol. C'est ainsi qu'obtenir une souche résistante au B. 205 est long et fastidieux. Il n'a pas encore réussi à préparer une souche résistante au tartre stibié, bien que — et ceci est probablement d'une grosse importance pratique —, il soit très facile d'atteindre ce but par la méthode indirecte, qui consiste à préparer d'abord une souche résistante à l'atoxyl.

Les médicaments arsenicaux n'ont pas tous le même pouvoir de création de souches résistantes à l'arsenic. M. Bovet, dans le laboratoire de M. Fourneau, l'a nettement observé. Le plus souvent, il faut plusieurs passages; c'est ce qu'on observe pour la tryparsamide, et surtout pour l'orsanine. *Parfois, mais cela est exceptionnel, une seule injection suffit* : c'est le cas d'un acide arsenical préparé par Mme de Lestrange : l'acide oxyméthylaminoarsinique, possédant une fonction alcoolique. Ce produit, très actif sur les trypanosomoses, puisqu'il agit à une dose 6 à 8 fois inférieure à la dose toxique, crée immédiatement une race résistante si on l'injecte à une souris trypanosée à une dose légèrement inférieure à la dose curative. Et, fait important, non seulement cette race résiste à l'action du même produit, mais également à une dose d'orsanine 10 fois supérieure à la dose habituellement curative. Comme le fait remarquer Fourneau dans une intervention à l'une des séances de la Société de Pathologie Exotique, il sera désormais nécessaire, avant de mettre un produit arsenical entre les mains des médecins,

de faire une étude approfondie des qualités particulières qu'il peut avoir à la création rapide de l'arséno-résistance.

III. — *La relativité et les degrés de l'arséno-résistance.*

Nous n'insisterons pas ici sur ce caractère de la résistance, remarqué dans tous les travaux expérimentaux et les observations cliniques que nous citons. Nous avons même vu qué, selon Yorke, les observations de 1908 de Mesnil et Brimont, relatives à la non-transmission du caractère résistant par la glossine, seraient imputables à la résistance *relative* des souches qu'ils employaient, résistance insuffisante.

Nous parlerons cependant, dans ce chapitre, d'une méthode indirecte, préconisée en 1934 par Wallace, pour la mise en évidence du degré de la trypano-résistance aux médicaments *in vivo*. Ces expériences confirment les opinions déjà existantes, en indiquant que la résistance aux médicaments est relative. Le procédé usuel d'appréciation *in vivo* de l'arséno-résistance d'une souche de trypanosomes est l'administration de l'arsenic à l'animal après qu'il a été inoculé avec ces trypanosomes. Le désavantage de cette méthode est l'impossibilité d'appréciation de l'arséno-résistance au-delà des doses normalement toxiques pour l'animal. Dans ses expériences, Wallace traite l'animal *avant* son inoculation par des trypanosomes, par des doses graduellement croissantes du médicament, jusqu'à ce que l'animal puisse supporter une dose qui serait mortelle donnée comme dose initiale. Vingt-quatre heures après la dose finale de la série préparatoire, l'animal est inoculé avec les trypanosomes supposés résistants : si l'infection se produit, la souche est résistante au degré considéré. Par cette méthode, on n'expose pas le trypanosome à d'aussi fortes concentrations de médicaments qu'il est possible de le faire *in vitro*, mais elle permet d'étendre *in vivo* l'épreuve de la recherche du degré de résistance. Elle ne permet cependant pas, en tant qu'épreuve *in vivo*, d'affirmer exactement à quelle concentration le produit est arrivé au contact du trypanosome.

IV. — *La spécificité de la résistance.*

En présence d'un trypanosome arséno-résistant, doit-on considérer ce parasite comme résistant à un seul composé arsenical ou à un seul groupe de composés arsenicaux, ou comme résistant à tous les arsenicaux ? De même, doit-on considérer une souche arséno-résistante comme étant de ce fait résistante aux autres produits chimiothérapiques non arsenicaux ?

Si la résistance n'existe que pour un composé arsenical, étant donnée la grande activité de nombreux composés arsenicaux sur les parasites de la maladie du sommeil, il suffira, dans ce cas, de remplacer, lorsqu'un virus se montre résistant à un médicament arsenical déterminé, ce médicament par un autre composé de ce même métalloïde, question importante pour le traitement.

a) Au point de vue clinique.

Dans une communication faite en 1929 à la Société de pathologie exotique, Barlowatz reconnaît, à la suite d'autres expérimentateurs, que si l'échec d'un médicament trypanocide n'implique pas *nécessairement* l'inefficacité d'autres arsenicaux, *dans la majorité des cas* où la tryparsamide ne stérilise pas le malade, les deux autres arsenicaux couramment employés : l'atoxyl (ou trypoxyl) et le novarsénobenzol Billon (914), ne stérilisent pas davantage. A l'appui de ces affirmations, il cite des observations cliniques, d'après lesquelles :

1° Sur 8 malades non stérilisés par le tryponarsyl (homologue belge de la tryparsamide) et ayant reçu subséquemment une dose normale d'atoxyl, 3 fois seulement cette seconde injection fit disparaître les trypanosomes des ganglions (encore, dans 2 de ces cas, cette disparition semble-t-elle due au hasard d'une crise trypanolytique ou à un phénomène de stérilisation tout passager, un traitement

antérieur par l'atoxyl ayant été suivi assez rapidement de la constatation de trypanosomes).

2° Dans 8 cas où le novarsénobenzol fut employé après le tryponarsyl, les trypanosomes ne disparurent que 2 fois.

Comme le fait remarquer l'auteur, on voit combien cette proportion d'insuccès est grande, si on la compare avec celle donnée par ces mêmes produits, administrés à des malades pris au hasard; après une injection, la stérilisation temporaire est la règle. Dans ce cas, comme on le voit, il existe une résistance aux trois arsenicaux employés; c'est pourquoi, en cas d'insuccès de la tryparsamide, l'auteur conseille de recourir aux trypanocides non arsenicaux (moranyl, émétique). A la fin de cette communication, Barlowatz rapporte un grand nombre d'observations de résistances à la tryparsamide, et subséquemment à d'autres arsenicaux.

En Afrique équatoriale française, des faits du même ordre sont couramment signalés.

b) Au point de vue expérimental.

Parmi les recherches expérimentales effectuées sur cette question, nous devons citer en premier celles de l'Ecole de Liverpool.

Warringhton Yorke et ses collaborateurs, partis pour étudier le mode d'action des médicaments trypanocides et impressionnés par le grand intérêt que présente la résistance aux médicaments, consacrèrent pratiquement toutes leurs recherches, depuis plusieurs années, à ce problème. L'objet de leurs travaux fut : 1° préparer des races résistantes aux différents médicaments; 2° comparer ces races résistantes obtenues et voir leurs différences respectives avec la souche mère. La race originelle utilisée était une culture de *T. rhodesiense*, et la méthode utilisée, celle qui consiste à traiter une souris infectée par cette race originelle, par des doses de réactifs inférieures à la dose curative.

Des races de *T. rhodesiense* furent donc rendues respec-

tivement résistantes à l'atoxyl et à un dérivé de l'acridine, l'acriflavine. Elles furent ensuite éprouvées *in vitro* et *in vivo* avec un certain nombre de drogues :

1° Des composés aromatiques de l'As : atoxyl, tryparsamide, arsacétine, tryparsamide réduite, halarsol, novarsénobillon, arsénophénylglycine;
2° Des composés aromatiques de l'antimoine : stibényl;
3° Des composés non aromatiques de l'arsenic et de l'antimoine (émétique de K.);
4° Acriflavine;
5° Bayer 205.

Les auteurs montrent que deux sortes de souches, *l'une* rendue résistante à l'atoxyl, *l'autre* à l'acriflavine, se comportent de la même façon. Toutes les deux se montrent fortement résistantes aux composés aromatiques d'arsenic et d'antimoine, mais toutes les deux *sont aussi sensibles que la souche originelle à l'émétique de K, au Bayer 205, ou à l'acide arsénieux.*

Ces auteurs remarquent que, « si la résistance à un composé aromatique de l'As ou de Sb implique la résistance aux autres composés aromatiques de l'As ou de Sb, cela ne veut pas dire nécessairement qu'une résistance à un composé aromatique arsenical soit identique à la résistance à un autre composé aromatique arsenical; il est des degrés dans la résistance; c'est ainsi que la résistance manifestée par une souche résistante à la tryparsamide n'est pas de même puissance que la résistance manifestée à l'arsénophénylglycine ».

Après l'examen de ces deux sortes de souches résistantes, ces chercheurs préparent d'autres souches résistantes respectivement à la tryparsamide, arsacétin, novarsénobenzol, halarsol, arsénophénylglycine, et trouvent que chacune d'elles se comporte comme les deux races précédentes. Ils en arrivent à conclure : « Si une race de trypanosomes devient résistante à un composé aromatique d'arsenic ou d'an-

timoine, elle devient également résistante *à tous les autres composés aromatiques* communément employés, mais non aux composés non aromatiques d'arsenic et d'antimoine. » Il est, par conséquent, faux de parler de *résistance à l'arsenic* ou de *résistance à l'antimoine;* la résistance n'est pas spécifiquement arsenicale ou stibiée; le virus résistant à l'As (ou à Sb) est résistant au *radical phényl substitué* des mélanges aromatiques.

Les recherches faites en France sur le même sujet par Launoy et ses collaborateurs sont en accord à peu près complet avec celles qui résultent des travaux de Warrington Yorke, Launoy et ses élèves expérimentent sur une souche de *T. annamense* rendue résistante par des doses successives et non stérilisantes de tryparsamide, injectées au cobaye infecté par ce virus; ils observent que cette *résistance à la tryparsamide s'accompagne en même temps d'une résistance à d'autres composés arsenicaux, pentavalents et trivalents.*

Ils préparent d'abord une souche tryparsamido-résistante. Pour *T. annamense*, agent d'infection du surra des équidés d'Indochine, virus très pathogène pour les souris, cobaye, lapins, chats, les arsenicaux en usage dans la thérapeutique actuelle ne peuvent amener la stérilisation des animaux infectés que grâce à des doses relativement fortes. En pratiquant des traitements successifs de tryparsamide inférieurs aux doses stérilisantes, Launoy obtient chez un cobaye un virus qui résiste à la dose 0 g. 15 p. 100, soit 1 g. 50 pour 1.000 (normalement, il faut 0 g. 04 pour 100 grammes de cobaye). « Ce virus, en même temps qu'il devient résistant à la tryparsamide, devient aussi résistant à l'orsanine et à l'arsenic trivalent (au 663 et au 529), ainsi qu'au 682 F. »

Ce virus est-il devenu en même temps résistant à l'antimoine et à d'autres composés, comme Yorke l'affirme pour *T. rhodesiense*, exception faite du Bayer 205 ?

Launoy ne peut le dire encore, mais il pense toutefois, lui-aussi, que le terme *chimio-résistance* qualifie plus exac-

tement les propriétés nouvelles acquises par le trypanosome à la suite d'un traitement arsenical inopérant que celui d'*arséno-résistance*, trop spécifiquement limité.

Ses conclusions ne se séparent de celles des auteurs anglais qu'en ce qui concerne le *Bayer* 205. Il trouve qu'un virus résistant à la tryparsamide, à l'atoxyl, à l'orsanine, aux arsenicaux trivalents, est résistant *à la dose normalement stérilisante* de 205 B, alors que pour W. Yorke, comme nous l'avons vu, la sensibilité de ce virus arséno-résistant est conservée intacte pour le 205 Bayer. Quoique le virus soit encore très sensible au 205 B., cette sensibilité est émoussée. Les travaux montrent, en effet, que le virus résiste à à une *dose triple* de la dose normalement stérilisante 100 p. 100 du 205 B. injecté par voie intraveineuse; le $\frac{C}{T}$, dans ces conditions, reste encore très large. Il est important de constater que le B. 205 ne fait pas exception à l'acquisition de la *résistance polyvalente* observée chez ces trypanosomes tryparsamido-résistants.

Constatant que le virus rendu résistant chez le cobaye à la tryparsamide (arsenic pentavalent) est également résistant chez le même animal à l'arsenic trivalent, Launoy remarque que la résistance à l'arsenic trivalent paraît cependant un peu moins prononcée. Il précise, en outre, un fait observé par lui à ce sujet : « La résistance aux trivalents chez le cobaye se montre plutôt chez cet animal inférieure à la résistance aux pentavalents, dont l'un d'eux, la tryparsamide, fut générateur de cette résistance; mais cette différence dans le degré de l'arséno-résistance n'existe pas chez la souris après infection de celle-ci; fait curieux à noter, puisque l'accoutumance du virus a été effectuée chez le cobaye. »

Conclusions. — « Le virus résistant à l'atoxyl ou à la tryparsamide (arsenicaux pentavalents) se montre également résistant à d'autres arsenicaux pentavalents, et même à l'arsenic sous une forme plus active, celle des arsenicaux tri-

valents, comme les dérivés arsénoïques du type novarsénobenzol. »

D'après les recherches que nous venons d'exposer, la résistance serait encore plus large; elle ne serait pas spécifiquement arsenicale, le virus résistant à l'arsenic le serait au *radical phényl substitué*. Le terme de *chimio-résistance* répond plus à la réalité des faits que celui d' « arséno-résistance », trop spécifiquement limité.

Tous ces faits présentent un grand intérêt en raison de leur étroit rapport avec la « thérapie synergique trypanocide », telle qu'elle est proposée et défendue depuis plusieurs années par L. Launoy, et que nous envisagerons dans un chapitre suivant.

DEUXIÈME PARTIE

LES FAITS CLINIQUES

I. — *Définition de l'arséno-résistance de la maladie.*

Dans certains cas, l'application des composés arsenicaux à des sujets trypanosés aboutit à un échec. Qu'entend-on exactement par arséno-résistance de la maladie du sommeil ?

On en a donné maintes définitions. Voici celle de Spyrou : c'est « une persistance des trypanosomes de la circulation périphérique (ganglions lymphatiques et sang) chez des trypanosés ayant suivi un traitement rationnel aux arsenicaux ».

Vaucel l'a définie ainsi : « Nous appelons arséno-résistance, en clinique, la stabilisation de la formule liquidienne du liquide céphalo-rachidien à un taux d'hyperalbuminose voisin de 0 g. 40, seuil impossible à franchir, malgré la continuation du traitement, et présage infaillible d'une reprise d'évolution de la maladie, avec présence de parasites dans le liquide céphalo-rachidien. »

Nous avons là deux définitions, dont l'une s'applique à la phase septicémique et ganglionnaire de la maladie, l'autre à la neuro-trypanosomose.

Même dans ce cadre clinique, où nous nous en tenons à l'arséno-résistance des troubles morbides de la maladie, il est très difficile de donner un test d'arséno-résistance; c'est ainsi que Muraz et Vaisseau (1932) ont rapporté des échecs

de la stérilisation périphérique par la tryparsamide, alors qu'elle ramène le liquide céphalo-rachidien à la normale. Barlowatz rapporte également de son côté deux ou trois cas de trypanosomés arséno-résistants, dont le liquide céphalo-rachidien était normal; le même auteur insiste sur le fait que la courbe de l'albumine du liquide céphalo-rachidien d'un trypanosomé peut descendre spontanément en dehors du traitement. Quant à la leucocytose du liquide céphalo-rachidien, elle peut être aussi très variable : Barlowatz cite le cas d'un malade dont la leucocytose tomba en dix semaines de 440 à 3 cellules, bien qu'aucun traitement n'ait été appliqué.

Nous voyons déjà combien *les limites* de l'arséno-résistance sont difficiles à préciser.

Définir l'arséno-résistance, « la résistance des manifestations de la trypanosomose au traitement arsenical », serait trop extensif, car des affections à un stade avancé de leur évolution sont rebelles à la thérapeutique spécifique. Nous devons donc restreindre le sens de l'arséno-résistance, que nous définirons : « La résistance aux arsenicaux des manifestations de la trypanosomose habituellement et rapidement influencées par ces médicaments. »

II. — *Classification clinique des arséno-résistances.*

Comment se présente l'arséno-résistance en clinique ?

Les nombreux cas que nous avons relevés, et que les auteurs ont signalés comme manifestations d'arséno-résistance, sont de valeur très inégale tant par leur étiologie que par leur symptomatologie. Nous verrons combien la résistance à la thérapeutique arsenicale se manifeste en clinique de manière variée. Tous les degrés d'arséno-résistance peuvent exister, depuis le malade amélioré trop lentement jusqu'à l'affection absolument insensible au traitement arsenical et s'aggravant même parfois du fait de cette médication.

Nous nous proposons d'étudier ces manifestations en les illustrant d'un certain nombre d'observations, que l'on trouvera à la fin de ce chapitre. Elles nous permettront d'établir que, dans la majorité des cas (sauf en cas d'arséno-résistance primitive, rencontrée chez des malades vierges de tout traitement arsenical), il y a faute dans la conduite du traitement, la méthode optima d'emploi des arsenicaux n'ayant pas été observée.

Nous devons d'abord éliminer de notre classification les *fausses arséno-résistances*, cas baptisés arséno-résistants et qui ne relèvent, en réalité, que de doses manifestement trop insuffisantes. Ces cas ne sont pas faciles à éliminer, car s'il est facile de déterminer les cas les plus marqués d'arséno-résistance, par contre, en présence de malades s'améliorant très lentement sous l'influence du traitement, il est difficile de dire quand commence l'arséno-résistance, ou, si l'on veut, où se trouve la limite inférieure de l'arséno-résistance. L'arséno-résistance ne peut s'apprécier que par comparaison avec l'action habituelle du médicament. Il est certain que tous les malades seraient arséno-résistants, comparés à ceux chez qui une ou deux injections de trypoxyl assurent une guérison complète et durable.

Ces fausses arséno-résistances éliminées, nous pensons pouvoir englober la totalité des arséno-résistances dans les groupes suivants.

L'arséno-résistance peut affecter *deux modes étiologiques* différents :

a) La forme d'emblée.

Arséno-résistance d'emblée, ou *arséno-résistance vraie*, ou *arséno-résistance naturelle*, *primitive*, de début de traitement. Ici, les lésions primitives résistent au traitement même bien conduit : on ne peut obtenir la stérilisation du sang et des ganglions, ou une formule liquidienne normale du liquide céphalo-rachidien si le malade est en période nerveuse.

Cette variété d'arséno-résistance nous a semblé relativement rare, mais existe certainement (voir observations); de plus, elle est souvent moins primitive qu'il ne semble. Souvent, en effet, les petites doses habituelles du commencement améliorent la maladie, qui résiste ensuite à de fortes doses progressives.

b) La forme acquise.

Arséno-résistance acquise, ou *arséno-résistance secondaire*, ou *arséno-résistance artificielle*, dans laquelle l'arsenic, dont l'action a été utile dès le début du traitement, a échoué par la suite. Cette arséno-résistance artificielle est plus fréquente que la précédente; elle se manifeste au cours d'une arséno-récidive, et malheureusement l'évolution naturelle des arséno-récidives est trop souvent l'arséno-résistance.

Comme l'a dit Arnaud, à la manière de Ricord, on pourrait presque en donner la recette : « Prenez un trypanosé à état général légèrement déficient; commencez par lui donner des doses trop faibles à espaces trop grands; terminez trop tôt votre série d'injections, et vous verrez bien souvent des trypanosomes continuer à habiter, comme si de rien n'était, la circulation périphérique. » Nous avons vu, en effet, au chapitre de la pathogénie de l'arséno-résistance l'importance primordiale des doses en thérapeutique trypanocide.

Nous savons qu'il est *des degrés* dans l'arséno-résistance. A ce point de vue, nous pourrons classer les arséno-résistances en cinq groupes :

1° *Les formes atténuées de l'arséno-résistance.* — Ce sont les cas où l'arsenic n'agit que lentement; son action efficace est très lente, mais la guérison, une fois obtenue, se maintient. Ce sont des formes plus bénignes que les suivantes. Avec les arséno-récidives, nous pouvons les appeler des *demi-arséno-résistances*, ou des *formes larvées*.

Nous insistons cependant sur ces formes, car elles ne sont

pas assez précocement diagnostiquées; elles peuvent passer inaperçues, parce que l'arsenic agit lentement mais incomplètement, et cette action trompe malade et médecin. Presque toujours, on s'acharne à continuer l'arsenic, qui commence à agir enfin, quoiqu'on s'étonne de son peu d'action; on augmente les doses, on répète les cures, en vain, la maladie résiste, et on a perdu un temps précieux, car souvent des injections d'un autre produit ou une méthode différente de traitement agiraient rapidement. De plus, en continuant l'arsenic, on ne peut qu'augmenter la résistance, comme nous l'avons vu expérimentalement.

2° *Les arséno-récidives.* — Ce sont les formes les plus fréquentes. Nous l'avons dit, le plus souvent une arséno-résistance commence par une arséno-récidive. C'est une modalité d'arséno-résistance qui apparaît quand l'amélioration obtenue ne persiste pas.

Elles peuvent apparaître à la suite d'une guérison traînante; mais, dans la plupart des cas, la guérison s'est effectuée dans les délais normaux. C'est ainsi qu'il arrive que la guérison clinique est obtenue par un traitement arsenical suffisant; une ou même deux ponctions lombaires se sont montrées normales à plusieurs semaines d'intervalle; quelques mois après ce résultat, la ponction lombaire montre une hyperlymphocytose et une hyperalbuminose; le traitement par la tryparsamide est repris, il peut ramener le liquide céphalo-rachidien à une composition normale, mais à une rechute éventuelle suivante on retrouve de l'hyperalbuminose, et dès lors, le plus souvent, l'arsenic n'a plus d'action : l'arséno-récidive est devenue une arséno-résistance caractérisée.

3° *Les arséno-résistances caractérisées.* — Dans ces formes, l'action des arsenicaux est nulle, ou presque. Elles font suite le plus souvent, comme nous l'avons dit, aux arséno-récidives : parmi les malades récidivants dont nous venons de parler, une partie de ces rechutes se laisse vaincre par

la continuation ou le renforcement du traitement arsenical; une autre partie, la plus grande, n'est pas influencée, et l'arsenic qui a guéri les accidents du début échoue contre la récidive.

4° *L'arséno-résistance du système nerveux.* — Nous mettons ces résistances de la période nerveuse de la maladie dans une catégorie à part, quoique probablement ces manifestations nerveuses de la résistance ne soient dues qu'au fait de l'évolution normale de la maladie avec le temps. Il est peu probable que cette résistance de deuxième période de la maladie puisse se différencier étiologiquement et pathogéniquement de la résistance en première période de la maladie.

Cette arséno-résistance s'observe surtout chez des malades insuffisamment soignés, le plus souvent dès la période septicémique et ganglionnaire, parfois n'ayant pu être soignés qu'en période nerveuse. Ici, comme en syphilithérapie, il faut se souvenir de ces faits et retenir à ce sujet la formule de Jeanselme : « Mieux vaut pas d'arsenic que pas assez d'arsenic. »

Cette arséno-résistance du système nerveux est assez fréquente, elle est sans doute en rapport avec les difficultés qu'éprouve l'arsenic à pénétrer dans le tissu nerveux, même sous la forme pentavalente.

5° *L'arséno-activation.* — C'est une forme anormale et rare d'arséno-résistance. Ici, le traitement provoque une aggravation manifeste, et la maladie semble brûler les étapes. On peut rapprocher cette activation de la réaction de Herxheimer, où les phénomènes ont la même apparence, mais sont passagers, et où l'exacerbation reste unique et précède la guérison. Ces cas sont très rares à côté de ceux des réactivations passagères, pour lesquelles le réveil, l'exacerbation de l'infection, témoignent plutôt une sensibilité qu'une résistance au médicament.

Mais nous ne saurions terminer cette classification des

formes cliniques de l'arséno-résistance en trypanosomose humaine sans insister sur leur intrication très fréquente. C'est ainsi, par exemple, que certains virus, plus résistants que d'autres à l'arsenic d'une façon naturelle, acquièrent facilement, à la suite d'un traitement insuffisant, un renforcement de leur résistance naturelle d'une arséno-résistance acquise. Nous avons vu aussi que trop souvent la majorité des récidives s'avèrent en même temps des résistances caractérisées.

Ces groupements, un peu conventionnels, n'ont d'autre but que de fixer les idées et de faciliter le classement des observations.

Conclusion. — Sans tenir compte de ces divers degrés d'arséno-résistance, nous pouvons réduire, suivant le mode étiologique qu'elles affectent, les variétés d'arséno-résistances à deux formes :

1° *La forme d'emblée*, par laquelle une espèce jusque-là sensible aux arsenicaux, telle que *T. gambiense* au trypoxyl par exemple, se montre brusquement, sans qu'il y ait eu aucun traitement précédent, résistante aux doses thérapeutiques normales d'arsenic. Cette forme serait le fait d'un véritable *état préexistant* de résistance.

2° *La forme acquise* : variété dans laquelle rentrent les cas où l'accoutumance a été provoquée par un traitement insuffisant, aboutissant à une véritable mithridatisation du parasite vis-à-vis du médicament.

Dans l'état actuel des recherches, on ne saurait prétendre aucunement que l'arséno-résistance naturelle et l'arséno-résistance acquise soient d'essence identique.

III. — *Fréquence clinique des arséno-résistances.*

Nous avons insisté dans le chapitre précédent sur les diverses formes d'arséno-résistance des trypanosomoses, parce qu'on a souvent abusé du terme « arséno-résistance » dans

l'interprétation des résultats de la thérapeutique de la maladie du sommeil.

Cependant, l'arséno-résistance des trypanosomoses est devenue un phénomène assez courant, que le médecin a des chances de rencontrer : depuis quelques années, ces faits sont signalés avec une fréquence plus grande tant dans les colonies françaises que dans les colonies étrangères. Les connaissant mieux, les dépiste-t-on plus facilement ou ont-elles pris, en réalité, une extension plus grande ?

Il est très difficile de donner des chiffres.

Pour *T. gambiense*, il semble que les cas d'arséno-résistance soient assez rares en territoire français, mais dans le Mayumbe belge, Barlowatz signale une *augmentation rapide* des cas de résistance à l'arsenic.

Répondant à une critique de F. Van den Branden (1929), qui croit que les arséno-résistances sont plus rares que ne l'indique Barlowatz, celui-ci (1930) insiste sur cette fréquence relative des arséno-résistances. Ainsi, il a noté :

— fin 1928, environ 50 cas sur 4.000 trypanosés, certains cas lui ayant certainement échappé;

— en automne 1929, sur un groupe de 600 trypanosés, 6 rechutes ganglionnaires pour une période de huit mois écoulée depuis le dernier recensement.

L'auteur signale d'ailleurs une recrudescence importante de l'arséno-résistance dans une région limitée du Mayumbe, et envisage, devant une telle extension, de modifier la formule du traitement routinier. Dans le cercle Tshela-Est Foreami (Spyrou), les premiers cas de trypanosés arséno-résistants ont été signalés en 1929. Ces cas, au début sporadique, sont devenus de plus en plus nombreux; ainsi, le pourcentage d'arséno-résistance s'élevait, en 1932, à 35,2 p. 100 des trypanosés.

Par ces quelques données, on voit que la fréquence des arséno-résistances augmente de nos jours, et que cette question mérite bien l'attention des praticiens. D'ailleurs, pour

se rendre compte du nombre croissant des cas où l'infection résiste à la médication arsenicale malgré que l'emploi des arsenicaux soit actuellement soigneusement codifié, et malgré la venue de composés arsenicaux très trypanocides, tels que l'orsanine sodique, il n'est qu'à considérer le nombre de communications fréquentes faites ces dernières années sur ce phénomène aux diverses sociétés de pathologie exotique.

IV. — *Observations.*

A. — Arséno-résistances d'emblée.

(Les observations I à V ci-après (résistance des trypanosomes de la circulation périphérique à l'égard de la tryparsamide) sont empruntées aux 22 observations rapportées par M. Muraz et G. Vaisseau, in *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1932, p. 266.)

Observation I.

(Secteur Ombella m'Poko, n° 1-*d*.)

Kango (sexe masc.). Diagnostic le 3 mars 1930 : Suc. gangl., + T.; C3, + T.; rachi, cell. incomptables; alb., 0,50.
Du 7 mars 1930 au 23 mai 1930, reçoit 21 g. 70 tryparsamide.
Examen le 12 juin 1930 : Sang, + T.; L.-C.-R., + T.
Reprise du traitement.

Observation II.

(Secteur Ombella m'Poko, n° 1-*d*.)

Djale (sexe masc.). Diagnostic le 8 février 1930 : Suc. gangl., + T.; C3, + T.; rachi., cell. incomptables; alb., 0,65.
Du 14 février au 2 mai 1930, reçoit 17 g. 70 de tryparsamide.
Examen le 27 mai 1930 : Sang, + T.
Reprise du traitement.

Observation III.

(Secteur Kemo-Gribingui n° 1-*a* spécial)

Azinda Yakolo (sexe fém.; âge, 30 ans; poids, 56 kilos; fiche 6, t. 1).

Diagnostic le 7 novembre 1929 : Suc gangl., + + T.; P. L., cell., 240; alb., 0,45.

Du 7 novembre 1929 au 1er février 1930, reçoit 20 g. 25 de tryparsamide; le poids passe de 56 à 58 kilos.

Ce traitement terminé, L.-C.-R. normal, mais C3, + T.

Du 11 février au 8 mars 1930, reçoit 4 g. 10 de trypoxyl; le poids est passé de 58 à 60 kilos.

17 mars 1930 : C3, 0T.

Observation IV.

(Secteur Kemo-Gribingui n° 1-*a* spécial.)

N'Goko Kobo (sexe fém., fiche 1, t. 1).

Diagnostic le 5 janvier 1930 : Suc. gangl., + T.; P. L., cell., 18; alb., 0,27.

Du 5 janvier au 12 avril 1930, reçoit 18 g. 30 de tryparsamide; le poids est passé de 52 à 58 kilos.

Examen le 20 avril 1930 : C3, + + + T.; P. L., cell., 2; alb., 0,15 à 0,20.

A partir du 22 avril 1930, 270 Fourneau.

Observation V.

(Secteur Kemo-Gribingui n° 1-*a* spécial.)

Tamali (sexe masc, 26 ans; taille, 1 m. 80; fiche 36, t. II).

Diagnostic le 4 novembre 1929 : Suc. gangl., + + + T.; P. L., cell., 160; alb., 0,47.

Du 4 novembre 1929 au 1er février 1930 (poids, 63 kilos), reçoit 22 g. 75 de tryparsamide. Initialement, bon état général, mais hypersomnie, céphalées, faiblesse des membres.

15 février 1930 : P. L., cell., 12; alb., 0,26; C3, + T.

Du 15 février au 2 mars 1930 (poids, 62 kilos), reçoit 3 g. 05 de trypoxyl. A l'issue de cette trypoxylation, bon état général, va bien; visite trimestrielle.

Observation VI.

(Rapportée par de Marqueissac.)

Messi Manda, garçon de 14 ans, à Ayos (Cameroun), recensé trypanosé à la Mission protestante d'Abong-Mbang, le 4 juillet 1928. Reçoit du 4 juillet 1928 au 19 mars 1929, 7 g. 50 de *trypoxyl*, et, du 18 avril au 22 septembre 1929, 23 grammes de *tryparsamide*. Le lendemain de la dernière injection, trypanosomes dans le sang. On traite ce garçon par l'émétique d'aniline; 1 gramme en douze jours (du 24 août au 2 septembre 1929). Le 13 septembre, le sang fourmille de trypanosomes. Après l'échec de ces trois traitements, P. L. : hypertension, hyperalbuminose, 294 éléments par millimètre cube. Sang et suc ganglionnaire, positifs. Etat général assez mauvais. Le moranyl stérilise chez ce malade la circulation périphérique.

Observation VII.

(Rapportée par de Marqueissac.)

Tissiboton, fille de 8 ans, originaire de Poloko-Katika (Togo). Trouvée trypanosée en bon état général, le 24 mars 1930, et reçoit jusqu'au 11 janvier 1931, 1 g. 60 de *trypoxyl* et 7 grammes de *tryparsamide* en 14 injections. Le 12 avril 1931, très mauvais état : bouffissure, léthargie, tremblements généralisés, impotence fonctionnelle des membres inférieurs. La médication semble avoir fait progresser la marche de la maladie. L'amélioration ne sera obtenue que par le moranyl, associé à la tryparsamide.

(Cette observation peut être considérée comme un cas d'arséno-activation.)

Observation VIII.

(Rapportée par Vaucel, Arséno-résistance d'un Européen, *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1931, p. 376.)

M..., faisant partie du personnel auxiliaire de la prophylaxie de la maladie du sommeil, dans une région où l'index endémique est très élevé, prend à trois reprises, en avril-mai 1930, du moranyl à titre préventif (dose imprécisée), et en mai-juin 7 à 8 grammes de stovarsol.

Fièvre et amaigrissement en juin 1930. Plusieurs centrifugations négatives. Insomnie et troubles de la sensibilité.

Le malade reconnaît des trypanosomes dans le sang le 24 juin et commence un traitement à la *tryparsamide*.

A l'arrivée à Brazzaville, M... a reçu 10 g. 60 de tryparsamide, en 7 injections, dont la dernière remonte au 28 juillet. Les trypanosomes sont très nombreux à l'examen direct du sang le 4 août, c'est-à-dire au cours du traitement.

Du 4 au 16 septembre, le malade reçoit 7 g. 40 d'atoxyl et 0 g. 79 d'émétique. Les parasites réapparaissent toujours aussi nombreux le 30 septembre.

Du 30 septembre au 22 novembre, 5 g. 50 de *moranyl* et 1 gramme d'émétique.

La stérilisation persistait deux mois après la cessation du traitement.

Observation IX.

(Rapportée par Spyrou, *Ann. Soc. belge Méd. Trop.* déc. 1933.)

Longo Pezo, homme, 20 ans; poids, 42 kilos. Chefferie de Vaku-Nzebo, village Vaku-Luzi.

Reconnu trypanosé le 16 décembre 1932 par P. G., +; P. L., 3; 8 lymp. par millimètre cube; alb., 0,20.

Le 7 décembre 1932, il reçoit 2 grammes de *tryponarsyl*.

Le 10 décembre 1932, P. G., +; il reçoit 2 grammes de tryponarsyl.

Puis, tous les trois jours, 2 grammes de tryponarsyl, jusqu'au 28 janvier 1933. A cette date, P. G., +.

B. — Arséno-résistances secondaires.

Cas d'arséno-résistance au trypoxyl, montrant divers modes de rechutes après fortes trypoxylations :

a) *Rechutes sanguines et précoces* (obs. X, XI, XII, XIII) *ou répétées après plusieurs trypoxylations* (obs. XIII et XIV), *ou tardives* (obs. XIV et XV), *ou très tardives* (obs. XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI).

b) *Evolution vers la deuxième période* (exemple donné par l'observation XIV).

Observation X.

(Observations rapportées par M. Muraz et G. Vaisseau, in *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1932, p. 271.)

Itoungou Ouzembele (sexe fém.; âge, 38 ans; poids, 40 kilos; fiche 9, t. I).

Diagnostic le 10 octobre 1929; Suc gangl., + + T; sang direct, + + T.; P. L. le 11 octobre : cell., 9; alb., 0,15 à 0,20. Assez bon état général. Va bien.

Du 10 octobre au 16 novembre 1929, reçoit 4 g. 35 de trypoxyl. Après ce traitement, le poids est de 44 kilos, et la malade, en bon état général, dit bien aller; à revoir dans deux mois.

3 janvier 1930 : P. L., cell. 10; alb., 0,23; C3, + T. De cette date au 5 avril 1930, reçoit 15 g. 90 de tryparsamide; poids, 48 kilos. Bon état général, va bien.

20 avril 1930 (quinze jours après cette série) : P. L., cell., 2; alb., 0,22; C3, 0 T.; poids, 49 kilos.

Observation XI.

Mayotoungou Yabanga (sexe masc.; âge, 40 ans; 47 kilos; fiche 12, t. I).

Diagnostic le 9 octobre 1929 : Suc. gangl., + T.; P. L., cell., 8; alb., 0,25. Assez bon état général. Va bien.

Du 9 octobre au 16 novembre 1929, reçoit 5 g. 20 de trypoxyl. Poids, 52 kilos. Après cette trypoxylation, l'état général est toujours satisfaisant; à visiter dans deux mois.

Le 6 janvier 1930 (c'est-à-dire un mois et demi après) : P. L., cell., 21; alb., 0,19; C3, + + T.

Du 6 janvier au 5 avril 1930 (période pendant laquelle le poids passe de 53 à 59 kilos), reçoit 15 g. 20 de tryparsamide. Bon état général. Va bien.

Ce traitement terminé, le 20 avril 1930 (poids, 60 kilos; fiche 10, cell., 9; alb., 0,18; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite trimestrielle.

Observation XII.

Zamago Zagoma (sexe masc.; âge, 22 ans; poids, 48 kilos; fiche 10, t. I).

Diagnostic le 4 février 1929 : Suc gangl., + + T.; P. L. normale. Bon état général.

Du 4 février (poids, 48 kilos) au 16 mars 1929 (poids, 50 kilos), reçoit 6 g. 75 de trypoxyl, puis est porté en visite mensuelle).

20 avril 1929 (un mois après) : P. L., cell., 4; alb., 0,22; C3, + T.

De cette date au 26 mai 1929 (poids, 50 kilos), reçoit 5 g. 55 de trypoxyl.

L'état général demeure bon. Visite tous les deux mois.

7 juillet 1929 : P. L., cell., 14; alb., 0,22; C3, 0 T. Du 7 juillet au 28 septembre 1929 (poids, 52 kilos), reçoit 18 g. 05 de tryparsamide.

19 octobre (poids, 51 kilos) : P. L., cell., 2; alb., 0,15; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite trimestrielle.

3 janvier 1930 (poids, 51 kilos) : P. L., cell., 4; alb., 0,19; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite trimestrielle.

Observation XIII.

Sarabingui Fuembassa (sexe masc., âge, 16 ans; poids, 45 kilos; fiche 11, t. I).

Diagnostic le 1er février 1929 : Suc gangl., + T.; P. L., cell., 4; alb. normale.

Du 1er février (poids, 45 kilos) au 9 mars 1929 poids, 46 kilos), reçoit 5 g. 15 de trypoxyl. Bon état général. Visite mensuelle.

20 avril 1929 : P. L., cell. 3; alb., 0,17; C3, + T. Du 20 avril au 26 mai 1929, reçoit 5 grammes de trypoxyl. A l'issue de cette série, le poids est de 43 kilos. L'état général est assez satisfaisant. Visite mensuelle.

7 juillet 1929 : P. L., cell., 12; alb., 0,18; C3, + T. De cette date au 12 octobre 1929, reçoit 17 g. 65 de tryparsamide et le poids passe de 42 à 48 kilos. Entre temps, le 7 septembre 1929, P. L., cell., 21; alb., 0,16; C3, 0 T.

26 octobre 1929 (poids, 48 kilos) : Les examens de fin de traitement donnent : P. L., cell., 4; alb., 0,17; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite trimestrielle.

3 janvier 1930 (poids, 50 kilos) : P. L., cell., 1; alb., 0,15; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite semestrielle.

Observation XIV.

Singua Yangoumoto (sexe fém.; âge, 21 ans; poids, 57 kilos; taille, 1 m. 66; fiche 91, t. II).

Diagnostic le 28 mai 1929 : Suc gangl., + T.; P. L., cell., 5; alb., 0,20.

Du 28 mai au 7 juillet 1929 (poids, 58 kilos), reçoit 7 grammes de trypoxyl. Bon état général. Va bien. Portée en visite trimestrielle, après C3, 0 T., le 13 juillet.

26 octobre 1929 : P. L., cell., 66; alb., 0,24; C3, + + + T. Bon état général. Va bien; malgré le liquide céphalo-rachidien pathologique, reçoit, pour des raisons spéciales, 6 g. 65 de trypoxyl (poids, 58 kilos).

26 juin 1930 (six mois plus tard) : P. L., cell., 56; alb., 0,24; C3, + + + T.; poids, 59 kilos. Bon état général. Va bien. Visite hebdomadaire. Une série de Fourneau 270 est instituée, débutant par 20 milligrammes par kilo de poids corporel.

Observation XV.

Semapenbi Yaassora (sexe masc.; fiche 113, t. II).

Diagnostic le 10 août 1928.

Du 10 août 1928 à une date indéterminée de 1928, reçoit 6 grammes de trypoxyl. Bon état général.

16 mai 1929 (poids, 60 kilos) : 0,60 de trypoxyl en une injection.

30 mai 1929 : P. L., cell., 57; alb., 0,25. De cette date au 17 août 1929, reçoit 18 g. 95 de tryparsamide. L'état général est satisfaisant; le malade dit bien aller. Entre temps, 27 juillet 1929 : P. L., cell., 4; alb., 0,16.

31 août 1929 (quatorze jours après cette série) : P. L., cell., 6; alb., 0,10; C3, + T. De cette date au 5 octobre 1929, reçoit alors 6 g. 15 de trypoxyl. A l'issue de cette trypoxylation : bon état général, va bien; le malade est porté en visite semestrielle.

29 juin 1930 : P. L., cell., 4; alb., 0,15; C3, + + T.; poids, 60 kilos. Bon état général. Le malade déclare bien aller. Visite hebdomadaire : Le Fourneau 270 est prescrit en débutant par 1 g. 20 (c'est-à-dire 20 milligrammes par kilo de poids corporel).

Observation XVI.

Gazabanda Bozou (sexe masc., fiche 3, t. II).

Diagnostic en 1921.

Aurait reçu 10 injections de trypoxyl en 1921-1922.

En 1924, à compter du 28 avril, reçoit 7 g. 20 de trypoxyl; l'état général est très bon, quelques céphalées.

3 sepembre 1925 : P. L. normale.

17 mai 1929 : P. L., cell., 14; alb., 0,29; poids, 68 kilos. Bon

état général. Va bien. De cette date au 3 août 1929, reçoit 19 g. 65 de tryparsamide. Au cours de cette série, le 20 juillet, une P. L. donne : cell., 7; alb., 0,23.

17 août (14 jours après la fin de cette série) : P. L., cell., 4; alb., 0,24; poids, 66 kilos. Bon état général. Face bouffie. Visite trimestrielle.

23 novembre 1929 (poids, 70 kilos) : P. L., alb., 0,28; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite semestrielle.

23 juin 1930 (poids, 68 kilos) : P. L., cell., 4; alb., 0,23; C3, 0 T. Bon état général, bouffissure de la face. Visite semestrielle.

Observation XVII.

Yassiké Dangandjia (sexe fém., fiche 13, t. II).

Diagnostic le 13 décembre 1921.

En 1921, 2 injections de trypoxyl.

Les 6 mai, 13 mai 1924 et 2 avril 1925, reçoit 3 injections de trypoxyl à 0 g. 70, soit, au total, 2 g. 10. A cette époque, état général assez bon.

Du 5 septembre 1925 au 7 février 1927 (P. L. normale), l'état général demeure satisfaisant; la malade est alors considérée comme guérie.

3 juin 1929 : P. L., cell., 45; alb., 0,33. Bon état général. Va bien. De cette date au 5 octobre 1929, reçoit 19 g. 20 de tryparsamide (poids, 45 kilos). Au cours de cette série, le 31 août 1929, P. L., cell., 13; alb., 0,22; C3, 0 T.

La série terminée le 19 octobre, P. L., cell., 11; alb., 0,227; C3, 0 T. De cette date au 23 novembre 1929, reçoit encore 6 g. 75 de tryparsamide.

14 décembre 1929 (poids, 43 kilos) : P. L., cell., 7; alb., 0,26. Assez bon état général. Va bien. A revoir dans six mois.

Observation XVIII.

Samba Kouliga (sexe masc., fiche 142, t. II).

Diagnostic le 13 décembre 1921.

En 1921, 2 injections de trypoxyl.

Puis, en 1924 (6 et 11 mai), 2 nouvelles injections de trypoxyl : 1 g. 40 au total. Bon état général.

En 1925, 1926, 1927, 1928, pas d'injections; l'état général demeure bon.

3 juin 1929 : P. L., cell., 20; alb., 0,21; poids, 62 kilos. Très bon état général. Va bien. De cette date au 7 septembre, reçoit 20 g. 40 de tryparsamide.

Quelques jours après cette série, P. L., cell., 8; alb., 0,18; C3, 0 T. A revoir dans deux mois.

13 nov. 1929 (poids, 61 kilos), P. L., cell., 6; alb., 0,12; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite semestrielle.

27 juin 1930 (poids, 62 kilos), P. L., cell., 2; alb., 0,18; L. C.-R. hypertendu; C3, 0 T. Bon état général. Va bien. Visite semestrielle.

Observation XIX.

Koulango Aouzou (sexe fém., fiche 141, t. II).

Diagnostic le 13 décembre 1921.

En 1921, 2 injections de trypoxyl.

En 1924, reçoit 2 grammes de trypoxyl, en 2 injections de 1 gramme, les 6 et 13 mai. L'état général est bon.

5 septembre 1925 : P. L. normale. Bon état général.

25 mars 1926 : Bon état général (enceinte).

7 février 1927 : Bon état général (a avorté, guérie).

11 août 1928 : Bon état général.

3 juin 1929 : P. L., cell., 1; alb., 0,15; C3, 0 T.; poids, 51 kilos. Bon état général. Va bien. Visite semestrielle.

4 décembre 1929 : P. L., cell., 17; alb., 0,15 à 0,20; poids, 52 kilos. Bon état général. Va bien. De cette date au 17 mars 1930, reçoit 17 g. 60 de tryparsamide. Ce 17 mars, P. L., cell., 2; alb., 0,19.

3 juillet 1930 (trois mois plus tard) : P. L., cell., 2; alb., 0,15 à 0,20; C3 : + T.; poids, 59 kg. 900. Bon état général. Va bien. Visite hebdomadaire. Une série de Fourneau 270 est entreprise.

Observation XX.

Gaba Mohibé (sexe masc.; âge, 28 ans; taille, 1 m. 84; fiche 192, t. A).

Diagnostic le 29 novembre 1921.

Du 29 novembre 1921 au 12 novembre 1926, reçoit 11 g. 80 de trypoxyl.

21 mai 1928 : P. L., cell., 3; alb., normale; C3, 0 T.

16 octobre 1928 : Bon état général.

17 mai 1929 : P. L., cell., 530; alb., 0,90; C3, 0 T. Du 1er juillet

(poids, 69 kilos) au 19 septembre 1929, reçoit 23 g. 30 de tryparsamide.

3 décembre 1929 : P. L., cell. assez nombreuses; alb., 1,10. Du 7 décembre 1929 (poids, 70 kilos) au 22 février 1930, reçoit 22 g. 95 de tryparsamide.

26 mars 1930 : P. L., cell., 290; alb., 0,56. Une nouvelle série de tryparsamide est instituée.

*
* *

Arséno-résistances aux divers arsenicaux : trypoxyl, tryparsamide, orsanine.

Observation XXII.

(Rapportée par Muraz et Vaisseau, *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 9 mars 1932, p. 265.)

Indouma Mangasso (sexe fem., fiche n° 7, tome II, secteur de prophylaxie n° 1 *a* spécial. Circonscription de la Kémo-Gribingui).

Reconnue trypanosomée le 4 février 1927. Du 4 février 1927 au 31 mars 1927, traitée au trypoxyl, dont elle reçoit, au total, 7 g. 20; en bon état général.

Revue un an et demi après, le 8 août 1928, reçoit 1 gramme de trypoxyl; état général toujours satisfaisant. Neuf mois plus tard : rachi, cell., 184; alb., 0,62; bon état général, mais hypersomnie, tremblements, marche instable. Reçoit alors, du 28 mai 1929 au 21 septembre 1929, une série de tryparsamide, dont la dose, progressivement, atteint 3 centigrammes par kilo de poids corporel pour une injection : au total, 24 g. 70; de 54 kilos, le poids est passé à 57 kilos; au cours de ce traitement, on constate le 7 juillet que la malade dort moins; le 20 du même mois, rachi : cell., 65; alb., 0,34.

Dix-sept jours après l'arrêt du traitement, le 8 octobre 1929 : Rachi, cell., 190; alb., 0,43; C3, 0 T. Le traitement est repris, et, du 8 octobre 1929 au 1er février 1930, notre sommeilleuse reçoit au total (doses progressives de 2 centigrammes à 3 centigrammes par kilo de poids comme à l'habitude) : 19 g. 65 de tryparsamide; le poids oscille entre 57 et 58 kilos, et, au cours de cette série, une rachi, pratiquée le 8 décembre, donne : cell., 89; alb., 0,40.

Quinze jours après la cessation de cette série, le 15 février 1930,

le poids est de 57 kilos; rachi, cell., 89, alb., 0,27. Tout traitement est suspendu, et la malade gardée en observation.

Le 17 mars 1930 : Rachi, cell., 105; alb., 0,37. Le poids est tombé à 54 kilos. Le Fourneau 270 est substitué — à doses prudentes — à la tryparsamide, jusqu'au 29 juin 1930, date à laquelle le poids est descendu à 38 kilos. L'état de la malade est désespéré.

Observation XXIII.

(Id., *ibid.*)

Domande Pangoure (sexe masc., fiche n° 5, t. I, secteur de prophylaxie n° 1-*a* spécial. Circonscription de la Kémo-Gribingui. Colonie de l'Oubangui-Chari).

Reconnu trypanosomé le 9 mars 1926.

Du 9 mars 1926 au 29 avril 1926, reçoit à nouveau 6 grammes de trypoxyl.

Un an plus tard, du 13 juillet 1928 au 31 août 1928, 4 g. 80 de trypoxyl.

18 janv. 1929 : Rachi, cell., 300. De cette date au 4 mai 1929, série de tryparsamide, dont la dose totale atteint 22 g. 85 au cours de ce traitement.

9 mars 1929 : Rachi, cell., 10; alb., 0,35.

20 avril 1929 : Rachi, cell., 10; alb., 0,35.

De 52 kilos, le poids a progressé à 55 kilos.

Du 11 mai 1929 au 13 juillet 1929, le poids tombe de 54 à 51 kilos, et le malade reçoit une nouvelle série de tryparsamide : au total, 13 g. 45.

Du 20 juillet au 2 septembre 1929, le poids demeure à 52 kilos, et la tryparsamide — à raison de 2 cg. 5 par kilo de poids — est continuée jusqu'à atteindre au total 12 g. 25. Au cours de ce dernier traitement, le 3 août 1929, apparaît de la diarrhée sanguinolente, et le 31 août une rachi donne : cell., 370; alb., 0,41.

Après un repos de un mois et demi, la tryparsamide est reprise, du 26 octobre au 16 novembre 1929 (4 grammes au total), et le poids, de 52 kilos, passe à 54 kilos.

23 novembre : Poids, 54 kilos; 30 novembre : 52 kilos. Le trypanosomé succombe le 8 janvier 1930.

Observation XXIV.

(Rapportée par A. Sicé, *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1931, p. 660.)

Obara (F. 224). Diagnostic le 27 décembre 1927. Lymphe ganglionnaire, 0 T.; centrifugation, + T.; rachi, cell., 11; alb., 0,15.

Du 27 décembre 1927 au 21 mars 1928, traité par la tryparsamide, dont la dose, au 21 mars, atteint 0 mg. 305 par kilo, soit une dose totale de 18 g. 40.

1er mai 1928 (quarante jours après) : Première rechute sanguine. A la tryparsamide est substituée l'orsanine sodique; du 1er mai au 24 août 1928, le malade reçoit 0 mg. 350 d'orsanine par kilo, soit 22 g. 70 au total.

28 septembre 1928 (trente-quatre jours après) : Deuxième rechute sanguine. Reprise de l'orsanine du 28 septembre 1928 au 25 janvier 1929; la dose en est portée à 0 mg. 405 par kilo, soit 26 g. 30 au total. Le malade est régulièrement suivi et centrifugé.

31 mai 1929 (quatre mois après) : Troisième rechute sanguine.

Le Docteur Stratman-Thomas, de l'Université du Wisconsin, qui, à cette époque, étudiait, à l'Institut Pasteur de Brazzaville, l'application de plusieurs composés arsenicaux à la trypanosomiase, soumet ce malade à des cures hebdomadaires d'étharsanol, à doses progressivement croissantes, mais ne devant pas dépasser 0 mg. 025 par kilo. Ce docteur pensait que l'étharsanol, qui, dans les infections tardives à trypanosomes du rat et du lapin, et même, dans quelques cas, à la période ultime du stade infectieux, lui avait donné des guérisons, pourrait peut-être agir après les échecs de l'orsanine et de l'atoxyl. Du 31 mai au 23 août 1929, il lui en est prescrit 0 mg. 310 par kilo, soit au total 19 g. 55.

6 décembre 1929 (trois mois et demi après) : Quatrième rechute sanguine. Le liquide céphalo-rachidien ne présente pas de modifications pathologiques, comme on aurait pu s'y attendre, étant donné que le malade est observé depuis douze mois, sans atteindre à la guérison, et que l'on notait, à la première exploration rachidienne, une très légère réaction leucocytaire.

On reprend l'orsanine, plus pour juger définitivement de son action que dans l'attente d'une guérison. Du 6 décembre 1929 au 14 février 1930 — le malade nous quitte à cette date — il ne lui est administré, cette fois, que 0 mg. 225 d'orsanine par kilo, soit une dose insuffisante de 13 g. 10.

11 avril 1930 : (cinquante-six jours après) : Cinquième rechute sanguine.

Aux arsenicaux définitivement abandonnés, on substitue l'émétique.

Ce malade a disparu, et nous manquons actuellement de renseignements le concernant.

Observation XXV

(*Id.*, *ibid.*).

Bopouma (81). Diagnostic le 15 février 1927. Lymphe ganglionnaire, + T; centrifugation, + T.; rachi, cell., 4; albumine, 0,20.

Du 17 février au 24 mars, dose d'orsanine prescrite : 0 mg. 240 par kilo, soit, au total, 11 g. 90.

4 avril (seize jours après) : rechute sanguine.

Du 9 avril au 9 mai, cures hebdomadaires d'atoxyl, qui atteignent la dose totale de 4 g. 80.

1er juin (vingt jours après) : Deuxième rechute sanguine.

Du 8 juin au 27 juillet, cures hebdomadaires d'émétique; dose totale injectée, 0 g. 71.

14 septembre (six semaines après) : Troisième rechute sanguine.

Du 14 septembre au 19 octobre, prescription du moranyl, *per os;* dose totale prise, 15 grammes. Aucune manifestation rénale.

21 décembre (huit semaines après) : quatrième rechute sanguine.

Le malade est gardé en observation, sans traitement. Les 4 et 11 janvier 1928, les centrifugations ne montrent pas de trypanosomoses (ces variations spontanées du flagellé, dans la maladie, qui sont à l'actif des crises trypanolytiques, ont été signalées autrefois, chez l'homme, par M. Blanchard, et, plus récemment, par nous. Le 18 janvier, les trypanosomes réapparaissent, ils sont retrouvés le 1er février; le 9, ils sont absents; le 15, on les retrouve. Le rachi montre l'intégrité, au bout d'un an, des centres nerveux : cell., 1; alb., 0,15.

Le malade nous quitte; pour ne pas le laisser circuler avec ses trypanosomes, il devra se présenter aux consultations hebdomadaires pour y être traité. Du 22 février au 17 mai, il est maintenu sous l'action de la tryparsamide : 0 mg. 365 par kilo; au total, 19 g. 80

Le 20 juin, le 18 juillet, les centrifugations sont négatives.

Il ne se représente plus que le 2 novembre, porteur de trypanosomes.

Observation XXVI

(*Id., ibid.*).

Manguiède (166). Diagnostic le 2 août 1927. Lymphe ganglionnaire, + T; centrifugation, + T; rach., cell., 64; alb., 0,22. Légère irritation méningée.

Du 2 août au 21 décembre 1927, traitement hebdomadaire par l'orsanine : 0 mg. 435 par kilo, soit, au total, 14 g. 70. Au 21 décembre, la ponction lombaire ne montre plus que 7 leucocytes; le taux de l'albumine est inchangé : 0,20.

De mois en mois, les centrifugations sont négatives, la dernière en date est du 20 juin 1928.

18 juillet (huit mois après) : Les trypanosomes ont réapparu dans la circulation, mais les centres nerveux ne manifestent aucune reprise de l'irritation initiale : Cell., 7; alb., 0,15. Etat général, bon; poids augmenté de 7 kilos.

L'orsanine est à nouveau prescrit du 18 juillet au 31 octobre et porté à la dose totale de 19 grammes (0 mg. 455 par kilo).

Les centrifugations restent négatives. Le 4 mars 1930, quatre mois après la fin de la seconde cure et dix-neuf mois après le diagnostic initial, alors que le sang est indemne de tout trypanosome, les centres nerveux se montrent sévèrement lésés : Cell., 251; alb., 0,50; le trypanosome y est trouvé.

On prescrit alors la tryparsamide; la rachicentèse de contrôle, au 20 juin 1930, montre une notable diminution des leucocytes, la disparition des trypanosomes, mais une légère augmentation de l'albumine : 0,55 au lieu de 0,50. Le traitement est continué, pronostic très réservé.

Observation XXVII.

(*Id., ibid.*).

Mazakouni (Pierre). Diagnostic le 9 juillet 1928. Lymphe ganglionnaire, 0 T.; centrifugation, + T.; rachi, cell., 6; alb., 0,20.

Du 9 juillet au 10 octobre, traitement par l'orsanine : 0 mg. 550 par kilo, dose totale, 18 g. 70.

21 décembre (soixante-onze jours après) : Réapparition sanguine du trypanosome.

Prescription de l'atoxyl, dont les injections hebdomadaires, poursuivies pendant huit semaines, mènent à la dose totale de 8 grammes, au 18 février 1929.

15 juillet 1929 (cinq mois après) : La centrifugation est positive. A la rachicentèse, un chiffre anormal de cellules décèle un début d'irritation méningée.

On instaure un traitement par l'étharsanol : du 15 juillet au 21 octobre, il est injecté 0 mg. 295 par kilo, soit, au total, 15 g. 90.

3 février 1930 (trois mois et demi après) : Les trypanosomes sont retrouvés dans la circulation. L'équilibre physiologique du liquide céphalo-rachidien est normal : cell., 6; alb., 0,18.

Du 10 février au 21 mars, par cures associées, le malade reçoit 0 cg. 65 d'émétique et 4 grammes d'atoxyle. Il disparaît.

Vaucel le revoit onze mois après, le 16 février 1931 : Hébétude, tremblements, crises de sommeil; le tableau clinique de la trypanosomiase nerveuse, que contresigne l'étude du liquide céphalo-rachidien : Leucocytes, 900; alb., 0,50; + T., précise l'échec de nos efforts passés.

Observation XXVIII.

(Rapportée par de Marqueissac.)

Ngolo Bengono, homme de 25 ans, village Mékong (Cameroun). L'observation de ce malade porte sur trois années. Le 22 novembre 1926, trypanosomes dans le suc ganglionnaire; rien dans le sang. Liquide céphalo-rachidien normal. Bon état général. Traitement : Du 22 au 30 novembre, 2 injections de tryparsamide à 45 milligrammes par kilo. Le 30 novembre, première évasion. Le 15 février 1927, revient au dispensaire; suc ganglionnaire négatif, mais le sang contient des trypanosomes. Traitement par tryparsamide, et au cours du traitement, examen négatif. Le 10 mars, deuxième évasion. Le 28 juin 1927, revient au dispensaire : Suc ganglionnaire négatif; sang positif. Traitement : 3 injections de tryparsamide à 45 milligrammes par kilo. Le 1er octobre, revient au dispensaire : 2 injections de tryparsamide; est encore positif au point de vue trypanosome. S'évade encore et ne revient que le 3 août 1929, soit deux ans après la dernière injection. Il n'a reçu en huit mois et demi que 10 injections de tryparsamide, soit 28 grammes en tout. Un examen, pratiqué le 3 août 1929, montre que le névraxe est touché, albuminose et hyperleucocytose du liquide céphalo-rachidien. Trypanosomes dans le liquide. Excellent état général. Tous les autres examens sont positifs. Nous avons affaire dans ce cas à un malade insuffisamment soigné, à virus trypanique bénin, mais à trypanosomes fatalement résistants, puis-

que peu à peu accoutumés par des doses insuffisantes de tryparsamide. Ce malade ne peut être stérilisé que par des injections de moranyl.

*
* *

Parmi six cas signalés par Barlowatz venant tous de l'infime village de Shakasumbi (le premier ayant probablement contaminé les autres), nous en citons trois.

Observation XXIX.

(Rapportée par Barlowatz, *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1933, p. 625.)

Muenze, femme, 30 ans; 38 kilos. Lèpre maculeuse. Traitée en été 1929 par un agent sanitaire avec 10 fois 2 grammes de tryponarsyl, parce que porteuse de ganglions cervicaux suspects (ponction négative). 21 août 1932 : P. G., + (ponction ganglionnaire positive), P. L., 3, 2 l; alb., + (= ponction lombaire : 3,2 leucocytes par millimètre cube; albumine normale). Reçoit, le 21 août, 1 gramme de tryponarsyl; 30 août, 1 g. 8; 31 août, 6 cg. d'émétique. Perdue de vue (comme les malades suivants) par suite d'absence, jusqu'au 8 octobre, où elle commence par une dose de 2 grammes un traitement régulier tryponarsylé. Reçoit donc du 8 octobre au 27 novembre, 15 grammes de tryponarsyl (5 centigrammes par kilo par semaine). 2 décembre : T. C., + (= triple centrifugation du sang positive), P. G. — (les ganglions ont d'ailleurs disparu). Reçoit 0 g. 7 de trypoxyl. 4 décembre : T. C. —. Mise alors au moranyl.

Observation XXX.

(Id., *ibid.*).

Luyenu Shamubi, jeune femme, 36 kilos. Le 21 août 1932, aucun symptôme morbide, sauf P. L. (faite à tous les habitants du village), 12, l.; alb., + (= à la ponction lombaire 12 leucocytes par millicube, albumine normale). Mise cependant en traitement, reçoit du 21 au 31 août, 2 g. 5 tryponarsyl et 0,05 d'émétique; puis du 8 octobre au 3 décembre, 15 g. 3 de tryponarsyl, soit 4 cg. 7 par kilo et par semaine. Le 7 novembre : T. C., —; mais le 3 décembre : T. C., +.

Reçoit du 9 au 13 décembre, en trois fois, 1 g. 5 de néosalvarsan original. 15 et 16 décembre : T. C. —; mais le 25 décembre : T. C., +; une autre T. C. + le 29 décembre, après 1,4 de tryponarsyl. Mise alors au moranyl.

Observation XXXI.

(Id., *ibid.*).

Shamubi, homme de 30 ans, 48 kilos; P. G., + le 21 août. Reçoit le même jour 1 g. 4 de tryponarsyl; le 30 août, 2 g. 4, et le 31 août, 0 g. 8. Une P. G., faite le 30 août, est négative. Repris en traitement le 8 octobre, les ganglions ont disparu à ce moment. Reçoit du 8 octobre au 3 décembre, en 8 fois, 16 gr. 2 de tryponarsyl, soit 3 cg. 7 par kilo et par semaine. Le 5 décembre, T. C., +. La rachicenthèse faite à ce moment donne : P. L., 4,5 l.; alb., 0,22. Cure au moranyl.

Observation XXXII.

(Rapportée par Spyrou, *Ann. Soc. Belge Med. Trop.*, déc. 1933.)

Landu Muaka, fille de 14 ans; poids, 30 kilos; chefferie de Kuvi-Nzambi, village Matanga.

Reconnue trypanosée le 20 janvier 1931 par P. G. +, par Téodoru.

Le 20 janvier 1931, reçoit 1 g. 50 de tryponarsyl.

Le 22 janvier, P G. +; reçoit 1 g. 50 de tryponarsyl.

Le 24 janvier, P. G. — à traiter au village. (Signé : Téodoru.)

Première cure de 1 g. 50 × 12 injections de tryponarsyl; le 27 juillet 1931, P. G. —.

Deuxième cure de 1 g. 50 × 12 injections de tryponarsyl; le 27 juillet 1931, P. G. —.

Troisième cure de 1 g. 50 × 12 injections de tryponarsyl; le 3 janvier 1932, P. G. —.

Quatrième cure de 2 grammes × 12 injections de tryponarsyl du 18 janvier au 12 novembre 1932.

Le 21 novembre 1932, P. G. +, et, à la P. L., trypanosomes abondants.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DES ARSÉNO-RÉSISTANCES

GENERALITES

Nous pensons avoir examiné dans son ensemble l'état actuel des connaissances clinico-expérimentales sur la nature des phénomènes d'arséno-résistance. De cet examen, nous pouvons tirer d'utiles déductions thérapeutiques.

Quoique la thérapeutique et l'application du traitement dans les trypanoses humaines aient beaucoup évolué durant ces dernières années, nous pouvons constater avec de Marqueissac que « l'écueil de la thérapeutique clinique est celui que constituent les sommeilleux dont le sang continue de véhiculer, malgré tous les traitements antérieurs, intensifs ou non, des trypanosomes virulents ». Il est certain qu'à l'heure actuelle, le problème de la thérapeutique de la maladie du sommeil dépasse de beaucoup en importance celui de la recherche des trypanosés. Sans l'arséno-résistance ou, par extension, sans la « chimio-résistance », nous serions certes plus près de voir la disparition de la maladie. C'est parce que nous n'arrivons pas toujours à guérir les anciens trypanosés que nous traitons, ou à stériliser les porteurs de germes récents, que nous rencontrons chaque jour de nouveaux cas. Nous savons que ces « porteurs chroniques » de parasites sont dangereux pour deux raisons :

— D'une part parce qu'ils constituent des *réservoirs de virus;* c'est aussi à eux principalement que l'on doit de n'atteindre que de plus en plus rarement le zéro absolu dans les

index de morbidité par maladie du sommeil, objet des investigations actuelles de toutes les équipes de prospection en Afrique sommeilleuse.

— D'autre part, comme nous l'avons dit, du fait que l'augmentation de résistance des trypanosomes qu'ils hébergent s'accroît avec les passages successifs, même si ces passages ont lieu à travers la glossine (1), le danger n'est pas dans le fait que nous ne pouvons obtenir la guérison de ces quelques malades, mais dans celui, beaucoup plus sérieux, que les nouveaux cas rencontrés, héritiers de malades arséno-résistants, ne peuvent être stérilisés, présentant à leur tour une résistance (2).

Il faudra donc, de plus en plus, lutter contre l'arséno-résistance.

Nous allons envisager dans ce chapitre les enseignements thérapeutiques à tirer des études expérimentales et de l'observation clinique.

Comment lutter contre l'arséno-résistance ?

1° Prévenir son apparition;
2° Une fois installée, la combattre.

---

(1) Notion que nous avons trouvée dans les travaux de Warringhton Yorke et ses collaborateurs, *Brit. Med. Journ.*, 4 févr. 1933, p. 176.

(2) Ces observations amènent les savants anglais à critiquer vivement les méthodes standard d'atoxylisation pratiquées en Afrique française, par nos équipes itinérantes de prophylaxie.

CHAPITRE PREMIER

PROPHYLAXIE DE L'ARSENO-RESISTANCE

Nous devons mettre de notre côté le maximum de chances pour que le traitement n'amène pas une résistance. Les directives du traitement seront les suivantes :

I. — *L'importance du choix du médicament selon la période de la maladie et selon son action trypanocide.*

a) *En première période* de la maladie (phase sanguine et ganglionnaire), on devra avoir recours à un arsenical très trypanocide, tel que le *trypoxyl*, ou mieux l'*orsanine sodique* (270 *Fourneau*). Jamais de tryparsamide à cette époque, bien que trop souvent l'emploi de cette préparation soit préconisé à toutes les phases de la maladie. Nous avons vu, en effet, l'action favorisante de la tryparsamide employée en première période dans la création des arséno-résistances en cas d'évolution de la maladie vers la phase nerveuse.

Les observations suivies de l'Institut Pasteur de Brazzaville depuis 1924 montrent bien qu'au stade de l'invasion sanguine et lymphatique le pourcentage des rechutes sanguines après un premier traitement est de :

3,7 avec l'orsanine;
15,9 avec l'atoxyl, ou trypoxyl;
19,6 avec la tryparsamide.

Chez des malades à la première période, traités par l'un ou l'autre de ces médicaments, on a constaté :

2,8 p. 100 d'évolution nerveuse après l'orsanine;
3,9 p. 100 après la tryparsamide;
25 p. 100 après l'atoxyl.

Aux périodes les plus avancées on observe avec l'orsanine 3,5 p. 100 de rechutes sanguines, et, après un traitement prolongé à la tryparsamide, 4,6 p. 100.

Ces précieux renseignements proviennent de Sice et confirment pour l'atoxyl les observations de Broden et Rodhain au Congo belge; ces derniers ont obtenu 73 p. 100 de succès avec l'atoxyl en première période.

D'après de Marqueissac, le nombre de rechutes nerveuses, à la suite de l'emploi exclusif de l'orsanine au début de l'infection, est à peine le dixième de celui que l'on observe à la suite du traitement par le trypoxyl seul.

Conclusion. — En première période, le médicament donnant le moins de chances de rechutes, et par conséquent d'apparition de résistance, est l'*orsanine*, trypanocide le plus puissant (1), supérieur au *trypoxyl*, qui, lui, sera dans certains cas un adjuvant utile, et que l'on administrera à défaut d'orsanine à de fortes doses. L'orsanine donne le maximum de stérilisations sanguines et de préservations ultérieures du névraxe.

b) *A la deuxième période de la maladie*, il importe pour le choix du médicament de faire un diagnostic précoce de cette période, d'où la nécessité absolue d'une discrimination des périodes de la maladie par la rachicentèse. *Pas de try-*

(1) A côté des chiffres ci-dessus montrant sa supériorité trypanocide chez l'homme, Launoy et Mlle Engler ont montré que « l'indice d'activité trypanocide-expérimentale-souris » était :

pour l'atoxyl ..... = 1
pour la tryparsamide ..... = 2,03
pour l'orsanine ..... = 5,95

parsamide avant ponction lombaire. Le médicament de cette période est la *tryparsamide*, mais nous insistons sur l'utilité d'un examen sanguin à cette période et la nécessité d'une ou deux injections préalables de trypoxyl amenant rapidement une stérilisation sanguine avant d'attaquer la maladie par la *tryparsamide*. En effet, la tryparsamide limite souvent son action à l'action élective qu'elle a sur les stigmates nerveux et stérilise de façon très inconstante le système lymphatico-sanguin; les trypanosomes de la circulation périphérique sont devenus tryparsamido-résistants.

Etant donné les dangers que présente l'utilisation du trypoxyl à cette période, afin d'obtenir cette stérilisation sanguine dans les cas de trypanosomose nerveuse, on aura recours encore ici de préférence à l'*orsanine*, car les troubles qu'elle provoque, employée à cette période, n'ont ni la fréquence ni aussi la gravité de ceux qu'engendre l'application du trypoxyl.

De plus, comme l'indiquent Muraz et Vaisseau, à la *phase initiale de la deuxième période*, « les injections de tryparsamide devraient laisser leur place à l'*orsanine* dont le pouvoir stérilisant de la circulation sanguine est beaucoup plus grand que celui de la tryparsamide, et qui se trouve d'une efficacité comparable à la sienne, lorsque la méningite secondaire ne fait que s'installer ». On sait, en effet, que le 270 F., comme la tryparsamide, est doué d'un neurotropisme.

Dans les cas peu accentués de trypanosomose nerveuse, on devra commencer le traitement par l'*orsanine*, d'autant plus que l'emploi de cette médication n'interdit pas en cas d'échec, de résistance, l'utilisation ultérieure de la *tryparsamide*.

La *tryparsamide* reste préférable dès que les modifications du liquide céphalo-rachidien sont assez marquées.

En résumé, à la période méningée de la maladie :

α. A la phase initiale : employer l'*orsanine;*

β. En deuxième période avancée : *tryparsamide*, plus une ou deux injections d'*orsanine*.

II. — *Le danger des doses insuffisantes.*

Nous n'insisterons pas de nouveau ici sur la nécessité des doses suffisantes; nous l'avons vu, si tout traitement insuffisant n'entraîne pas obligatoirement une arséno-résistance des parasites, il a cependant toutes les chances de la créer. Nous éviterons surtout les doses immédiatement inférieures à la dose stérilisante qui sont celles qui entraînent le plus rapidement l'apparition de la résistance. Contre les doses maxima, certains auteurs se sont élevés : en présence d'un mauvais terrain, d'organismes fatigués, ces médicaments étant toxiques, est-ce qu'une telle expérimentation thérapeutique ne présente pas un inconvénient majeur ? G. Muraz et Vaisseau ne le pensent pas, si ce traitement est suivi sous une rigoureuse surveillance médicale, le cœur et les urines des malades étant surveillés constamment.

Les doses des arsenicaux usuels sont actuellement nettement codifiés, et nous n'avons pas à les indiquer ici. Nous dirons seulement quelques mots du *traitement standard* (1) préconisé par Muraz et appliqué en A. E. F. Des critiques furent dirigées contre la posologie arbitraire d'un tel traitement, qui, s'il est suffisant pour la majorité des trypanosés, peut être tenu pour responsable de l'apparition d'arséno-résistances. Sicé, soutenu par Leger, s'est attaché à montrer le danger véritable de cette cure standard : « C'est un fait indiscutable d'ailleurs, que celui des résistances que rencontre une thérapeutique efficace, mais mal dirigée, au point de devenir impuissante; le devoir du médecin est de

(1) Il y eut en A. E. F. la période de la cure prophylactique à 2 injections d'atoxyl : 29 p. 100 de rechutes sanguines annuelles dont 17 p. 100 dès le sixième mois. Puis vint la période de la cure à 6 injections : 6 à 10 p. 100 de rechutes sanguines dès la première année, auxquelles il faut ajouter 25 p. 100 d'évolutions nerveuses chez des individus qui avaient été classés indemnes de lésions méningées après ponction lombaire. Actuellement, de meilleurs résultats avec la cure de 12 injections annuelles d'orsanine à la première période ou de tryparsamide chez les nerveux.

s'efforcer, à l'aide de toutes les ressources, d'épargner aux malades l'écueil de ces résistances mortelles. »

De Marqueissac s'est élevé lui aussi contre le principe d'un tel traitement : « Le médecin, en passant la contre-visite de chacun des malades de son secteur, devrait appliquer à chacun la thérapeutique *totale* que l'état de ces derniers exige, et ceci surtout au moment des second et troisième traitements (piqûres), lesquels trouvent sur leur route la barrière des arséno-résistances. »

Il est bien évident que tout théoricien doit répudier les traitements standards, surtout quand ils se contentent de quelques injections, comme on le fit au début en A. E. F. Le danger de ces pratiques est évidemment grand, sans qu'elles donnent de garantie pour l'efficacité même temporaire de la cure. Les traitements standards, la comparaison est de M. Vernes, ici comme en syphilithérapie, « ressemblent à ces petits bateaux que les enfants font voguer sur le bassin du Luxembourg, après avoir fixé de manière immuable le gouvernail et les voiles. Généralement, on voit bientôt ces petits bateaux virer bout par bout par une volte-face rapide et revenir au point de départ. Sur les vrais bateaux, le marin qui est à la barre manœuvre au gouvernail, et le capitaine fait chaque jour le point pour se rendre compte du chemin parcouru la veille et des modifications à apporter à la marche du lendemain ».

Cependant, malgré les dangers dont nous venons de parler, l'A. E. F. a dû, pour des raisons d'ordre budgétaire, sur les conseils de Muraz, adopter ce traitement, dit « standard ». On ne peut soutenir que ce traitement soit idéal, et Muraz partage lui-même les idées de Sicé sur les inconvénients de ce traitement, souvent insuffisant. Seulement, Muraz envisage le traitement non en ville, avec « cures indéfinies » et de nombreux contrôles; il s'adresse au traitement *de brousse* pour le plus possible de sujets dont il sauvera la majorité; il vise à une règle « d'action sociale et non individuelle ». A l'appui de ses dires, il assure que les budgets dont disposent les ser-

vices compétents sont insuffisants et le seront toujours pour l'application d'une thérapeutique idéale, telle que la préconise Sicé. Pour lui, la seule question qui se pose au point de vue pratique est : « Faut-il, devant 30.000 sommeilleux, soigner parfaitement 1.000 malades à Brazzaville, et se désintéresser à peu près des 49.000 autres trypanosés répartis dans les secteurs de l'A. E. F. ? »

Nous voyons que, d'après Muraz lui-même, cette « médication simplifiée » ne peut se justifier qu'en tant que dictée par des raisons économiques.

Vaucel réplique à Muraz que les dépenses d'une application du « traitement idéal », traitement mettant à l'abri des résistances acquises, ne sont pas énormes, car les « cures indéfinies » dont parle Muraz sont rares; dans la majorité des cas, en effet, 12 injections de tryparsamide réunissent, au point de vue résultat, les conditions du « traitement idéal ».

Il suffit donc d'un simple contrôle au terme de ce traitement. Une prolongation du traitement d'un mois ou deux, en cas de simple amélioration, sauvera bien des malades. Les rechutes graves atteignent surtout les individus dont le traitement a été suspendu, et de nouvelles dépenses seront nécessaires, qui auraient été évitées par un hébergement un peu prolongé. Les dépenses occasionnées par la prolongation du traitement ne paraissent pas devoir être considérables. Le résultat social à atteindre de la guérison définitive des trypanosés ne serait pas négligeable.

Il semble que l'on puisse, avec Sicé, partager cette dernière façon de voir, car ainsi des arséno-résistances sont évitées et des traitements onéreux ultérieurs supprimés. En effet, si les résultats actuels du traitement standard ont pu, dans l'ensemble, être très favorables, nous insistons sur ce fait que ce sont des résultats *immédiats*. Mais si l'on examine les résultats éloignés, on trouve que cette méthode va à l'encontre des buts poursuivis, car dans les mois suivants, près de 25 p. 100 des malades, en deuxième période, présentent des rechutes dont le pronostic est grave et nécessitent de nou-

velles hospitalisations. D'ailleurs il ne s'agit plus de traiter 50.000 trypanosés en A. E. F., car la majorité d'entre eux sont guéris; il s'agit de bien traiter les nouveaux trypanosés, plus les 10 à 15 p. 100 des anciens trypanosés non guéris. Le moyen le plus sûr d'enrayer l'extension des cas d'arséno-résistance et d'en venir à bout réside dans une thérapeutique correcte, suffisamment active et suffisamment rapide; il faut suivre les malades que l'on croit guéris et pratiquer une ponction lombaire exploratrice à côté d'un examen sanguin dès les premiers mois de la deuxième année qui suit un traitement.

III. — *Ne pas continuer les arsenicaux quand ils se sont montrés impuissants.*

Les travaux expérimentaux de Yorke et de Launoy nous ont convaincu qu'après un degré défini de résistance acquis par l'infection, il est inutile d'espérer guérir un animal par l'administration ultérieure d'arsenic ou de mélanges antimoniaux. Le seul résultat de ce traitement serait d'accroître la résistance.

Les faibles doses ne sont pas seules responsables de l'apparition d'une arséno-résistance; de fortes doses peuvent aussi concourir à la création d'une résistance. En effet, un parasite ne peut s'accoutumer à un médicament que si on le lui fournit longtemps et si on le lui fournit aussi en petites doses, pour parler plus clairement « à doses insuffisantes à tuer le parasite », car seule la survie du parasite peut mesurer la suffisance ou l'insuffisance du dosage adopté. Mais, étant donné l'existence d'arséno-résistance d'emblée, quelles que soient la durée et l'intensité d'un traitement, les doses employées dans ce cas sont forcément insuffisantes, selon la définition ci-dessus, puisque les trypanosomes survivent. Chez ces arséno-résistants d'emblée, doit-on continuer les cures et ainsi prolonger le contact entre le médicament et le try-

panosome. Non, car si nous ne venons pas à bout du parasite, nous aurons contribué, par notre cure prolongée, à renforcer son arséno-résistance naturelle, d'une arséno-résistance acquise. Autrement dit, par des cures prolongées d'arsenic, la proportion de guérisons s'élève, on a moins de cas d'arséno-résistance, mais, en revanche, quand on observe des arséno-résistances, elles ont des chances d'être plus absolues.

Conclusion. — On ne doit donc pas s'acharner à traiter par les arsenicaux un malade qu'un traitement bien mené n'a pas stérilisé dès les premières injections : on risque d'accentuer encore l'arséno-résistance des parasites, de telle sorte qu'un traitement secondaire par les non-arsenicaux n'agira pas, et, dans un cas de deuxième période, la circulation périphérique même pourra ne pas être stérilisée.

Chez ces malades, sans perdre inutilement un temps précieux, il est indiqué de rechercher une autre médication; en outre, il n'est pas sans inconvénient de persévérer à prescrire une médication dont les effets aussi limités ne sont pas, à la longue, sans éprouver l'organisme.

Avant de quitter la prophylaxie des arséno-résistances, arrêtons-nous à la *question des incurables* : dans la pratique courante de la maladie du sommeil, un problème qui se pose journellement est le *traitement d'entretien des incurables*. Il y a, en effet, une proportion notable de malades qui, à un moment donné de la cure la mieux conduite, ne bénéficient plus des arsenicaux pentavalents; ceux-ci deviennent, d'autre part, dangereux pour leur vue; ces malades ne peuvent à perte de vue recevoir du B. 205, et ils tolèrent mal l'émétique, souvent inefficace. L'Etat devrait construire à grands frais pour eux des lazarets ou des hôpitaux, car le but de la prophylaxie chimique est la stérilisation du réservoir humain de virus; or, ces malades chroniques et arséno-résistants peuvent toujours, même aux périodes ultimes, avoir des para-

sites dans le sang. Si on ne peut guérir ces malades arséno-résistants, on doit au moins, au point de vue prophylactique, les soumettre à une médication d'entretien qui stérilise leur circulation périphérique; à ce titre, le médicament le moins toxique et le plus actif chez ces malades serait pour les Belges le Dn 18 (Van Hoof).

♀ Nous verrons plus loin (p. 113) tous les espoirs que l'on peut fonder sur l'utilisation de la *thérapie synergique trypanocide*, dans la prophylaxie des arséno-résistances.

CHAPITRE II

TRAITEMENT DES CAS ARSENO-RESISTANTS

Peut-on vaincre l'accoutumance ?

Pour Launoy, on le peut : « Quand on applique avec intelligence les méthodes de thérapeutique croisée : arsenic-antimoine, et *vice-versa*, qui, depuis longtemps, sont en usage chez les médecins coloniaux, en particulier en Afrique. Mieux encore, nous croyons que l'accoutumance peut être évitée ou vaincue lorsqu'on applique la technique désignée comme *thérapie synergique trypanocide.* » Nous allons voir dans ce chapitre la grande utilité des diverses médications, qui, associées à l'arsenic, augmentent la sensibilité du sujet arséno-résistant à ce médicament. Cette notion des *associations médicamenteuses* est très ancienne. Son utilisation naquit du désir d'éviter les intoxications et les mutations de virus avec résistances, susceptibles de se manifester au cours de traitement prolongé par un seul trypanocide.

Son principe repose sur la *rupture* de l'arséno-résistance par un autre produit, phénomène qui se superposerait à celui signalé par Petges en syphilithérapie où il décrit des arséno-résistances rompues par une série de bismuth.

I. — *Les associations médicamenteuses.*

Les associations médicamenteuses peuvent être utilisées suivant deux méthodes :

A. Méthode des alternances médicamenteuses;
B. Méthode des synergies médicamenteuses.

A. — Méthode des alternances médicamenteuses.

C'est la plus ancienne. Les principaux produits utilisés dans cet emploi alterné sont les suivants :

a) Les arsenicaux.

C'est Jamot qui institua au Cameroun les cures polyvalentes : atoxyl + novar + tryparsamide. Mais il le fit plutôt dans le but d'avoir un traitement applicable à tous les états, le diagnostic précis de la période n'étant pas établi au préalable par ponction lombaire. Nous avons vu les inconvénients d'une telle méthode, qui doit être rejetée actuellement, l'utilisation de la tryparsamide en première période prédisposant à l'apparition d'arséno-résistance en cas d'évolution vers la deuxième période.

Rappelons ici l'utilité d'injections de trypoxyl, ou mieux d'orsanine sodique, avant le commencement d'un traitement par la tryparsamide.

Avant d'entreprendre la tryparsamide, deux ou trois injections de trypoxyl à faible dose (10 milligrammes par kilo de poids au maximum) suffiront, dans la plupart des cas, à obtenir la stérilisation périphérique (1).

Même association trypoxyl ou orsanine avec la tryparsamide en cas de rechute lymphatico-sanguine pendant un traitement à la tryparsamide.

b) Les antimoniaux :

1° *Émétique + arsenic.* — Les cures mixtes atoxyl et émétique furent longtemps classiques en A. E. F. Aujourd'hui, l'émétique est, dans certains cas, adjointe à l'orsanine pour

(1) Muraz pense même que cette association trypoxyl-tryparsamide alternée devrait être faite systématiquement, la présence du trypanosome dans la circulation sanguine n'étant pas toujours facile à mettre en évidence. En effet, Thiroux a observé au Sénégal des malades assez nombreux chez lesquels la triple centrifugation du sang ne permettait pas de diagnostiquer la présence du trypanosome, alors que l'injection de 60 cm³ de sang citraté de ces mêmes malades dans le péritoine de *Cercopithecus patas* déterminait l'apparition de *T. gambiense* dans le sang de ces singes.

stériliser la circulation sanguine. Dans les rechutes sanguines observées en deuxième période, dues à ce que l'action puissante de la tryparsamide sur la marche des lésions méningées n'est pas appuyée par un pouvoir de destruction aussi énergique du trypanosome, on adjoint l'émétique à la tryparsamide (actuellement, on préfère l'orsanine ou le moranyl à l'émétique).

L'emploi alterné de l'émétique avec l'As en première période semblerait diminuer la fréquence des rechutes sanguines, mais ne préserve pas d'une atteinte ultérieure du système nerveux. Son emploi en deuxième période, d'action efficace sur le flagellé, n'a aucune influence sur les lésions de méningo-encéphalite.

2° *Émétique + moranyl.* — Nous verrons cette association plus loin.

3° *Les « Dn ».* — Nous signalons ici les nombreuses recherches faites ces dernières années sur les dérivés de l'antimoine, en particulier par l'Ecole de médecine tropicale de Bruxelles (les Dn[1]), en les considérant surtout comme destinés à des médications combinées. Ces produits ont été expérimentés sur des petits animaux de laboratoire infectés de *T. pecaudi* et *T. congolense;* ces trypanosomes ont été choisis plutôt que *T. gambiense* à cause de la régularité de l'infection toujours rapidement mortelle opposée à la lenteur et à l'irrégularité de l'infection à *T. gambiense* fraîchement isolé. Avec *T. gambiense* il faut avouer que seuls les essais thérapeutiques sur l'homme ont une valeur probante. Les auteurs belges concluent que chez l'homme aussi l'antimoine apparaît surtout comme un médicament d'appoint, et l'association avec le B. 205 leur paraît très intéressante.

---

(1) Composés « Dn » de l'Union chimique belge, en combinant l'antimoine à des noyaux quinoléïques. Parmi ces nouveaux dérivés stibiés organiques, le Dn7, le Dn9, le Dn12 et le Dn18 ont fait l'objet d'essais systématiques au Laboratoire de Léopoldville, sur des malades à *T. gambiense.*

c) Mercure et bismuth.

Les traitements des syphilis nerveuses arséno-résistantes par le cyanure de Hg et le bismuth ont fait penser qu'on pourrait peut-être adopter ces médicaments en thérapeutique des arséno-résistances de la maladie du sommeil. Il semble qu'il n'y ait rien ou presque rien à attendre de ces médicaments dans le traitement des trypanosomes méningées résistantes. Avec le cyanure, insuccès complet. On pourrait, en dernier ressort, tenter le bismuth : sur une cinquantaine de cas rapportés par Sénéquier (thèse Paris 1931), on en note trois de favorables (rupture de la résistance), ce qui, comme le fait remarquer l'auteur, est intéressant dans une affection à pronostic fatal.

Dernièrement (1934), Lassablière et Peycelon ont attiré l'attention sur l'action de l'*iodobismuthate de quinine* dans les infections à *T. gambiense*. De leurs expériences faites sur des cobayes, ils concluent en disant que, sans avoir une action thérapeutique comparable à celle des arsenicaux, ce médicament constitue un adjuvant précieux; il permet de stériliser les animaux infectés, soit en l'absence de moyens plus efficaces, soit dans le cas d'arséno-résistance ou de sensibilité exagérée aux sels arsenicaux. D'après ces auteurs, des résultats analogues mais non publiés ont été obtenus par le Professeur Tanon et par Jamot au Cameroun.

d) Le Moranyl [1] en association :

1° *Moranyl + émétique*. — Cette association a pour point de départ expérimental la *reconnaissance antimutative* du 205 Bayer : avec de petites doses non thérapeutiques d'émétique, Morgenroth guérit des animaux qui avaient reçu, lors de l'inoculation, de toutes petites doses de 205 B.; il y a tou-

(1) *Le moranyl*, ou Bayer 205, ou 309 Fourneau, urée complexe fabriquée en 1920 par la maison Bayer; formule demeurée secrète et retrouvée par synthèse, par Fourneau en 1924; actuellement brevetée en France sous le nom de 205 B.-309 F.

jours rechute si l'on fait agir l'émétique aux mêmes doses sur les trypanosomes normaux. Cet expérimentateur admet que le B. 205 exerce sur les trypanosomes une *action antimutative*, c'est-à-dire les rend inaptes à devenir sérum-résistants, en définitive inaptes à réapparaître après le second traitement à l'émétique de potassium.

D'autres auteurs (Kritschewski et Vagenova) ne sont cependant pas d'accord sur le mécanisme de cette association. De même, pour Dubois, l'action puissante de l'association Bayer-émétique qu'il a pu constater sur des petits animaux de laboratoire est un fait, mais « le mécanisme en reste obscur et ne paraît pas attribuable à une action comparable à celle qui a été obtenue par Mongenroth et Freund, à dire vrai, avec des trypanosomes très sensibles au 205 Bayer; il semble que l'activité du traitement consistant en deux doses de Bayer et deux d'émétique ne puisse être rattachée au mécanisme hypothétique de l'action antimutative ». Car, si l'action antimutative de Bayer se manifeste nettement avec un trypanosome très sensible (*T. pecaudi*), c'est-à-dire que, sous son influence, des doses normalement inefficaces d'antimoine stérilisent définitivement l'animal infecté, les parasites semblant donc présenter une sensibilité accrue au dérivé antimonial, par contre en ce qui concerne le *T. congolense*, pareil effet du Bayer n'a pu être mis en évidence et ne permet donc pas d'expliquer la réelle activité de l'association B. 205 et émétique en deux doses consécutives.

Il nous semble que cette *action antimutative* du B. 205 décrite par Morgenroth doit se confondre avec son action sensibilisante à l'émétique dans laquelle il joue le rôle de *mordant*.

Cette association conseillée dans les résistances thérapeutiques par les médecins vétérinaires Van der Elst, Nockerman et Missal, au Congo, a été expérimentée chez l'homme. Barlowatz, dès 1930, signale certains cas où cette association a amené la guérison de cas de deuxième période pour lesquels l'emploi de la tryparsamide avait échoué. Arnaud, par

contre, n'accorde pas à cette association autant de confiance que l'auteur belge, et il le déplore : « Dans les quelques cas où j'ai pu expérimenter cette méthode, je suis loin d'avoir obtenu des résultats comparables aux siens. » (Vaucel et Boisseau, en 1931, rapportent quelques succès de cette médication (tel le cas d'un Européen (obs. VIII) que la tryparsamide n'avait pas guéri), mais concluent qu'il est de nombreux cas où cette association ne peut briser la résistance : l'infection continue à évoluer.

2° *Moranyl + arsenic.* — Au laboratoire, Launoy et ses collaborateurs ont étudié, dès 1931, les effets de cette association dans les cas d'infection expérimentale des animaux par *T. congolense* (trypanosome résistant naturellement). Ils concluent que, « en association avec le trypoxyl, le moranyl ne conduit à aucune stérilisation; en association avec la tryparsamide, des guérisons définitives peuvent être obtenues, mais rarement; par contre, des disparitions prolongées des trypanosomes ne sont pas exceptionnelles. Avec l'orsanine, stérilisation exceptionnelle, mais retard dans l'évolution de la maladie ».

Employé chez l'homme, le moranyl serait susceptible de rendre sensible à l'As des trypanosomes ayant prouvé auparavant leur résistance. Que devons-nous en penser ?

α. *En première période de la maladie :* Chez des arséno-résistants, peut-on espérer quelque chose du moranyl pour assurer la stérilisation périphérique ? On peut parfois ensuite reprendre l'As pour maintenir la stérilisation. Pour Vaucel, c'est même ici, en cas d'arséno-résistance vraie, que le moranyl trouve sa meilleure indication.

β. *En deuxième période*, que peut nous donner l'association moranyl + tryparsamide ?

D'après une communication de Vaucel et Boisseau, donnant les résultats obtenus à l'Institut Pasteur de Brazzaville en 1931, par l'emploi du moranyl dans les trypanosomoses méningées ayant résisté à l'As, nous constatons un échec à peu

près total de cette alternance. Un seul malade a présenté un retour du liquide céphalo-rachidien, à une formule normale (rappelons que sont qualifiés échecs par Vaucel, à cette période, tous les cas où l'hyperalbuminose n'a pu être abaissée au-dessous de 0,40, malgré une chute parfois complète du nombre de lymphocytes). Bien plus, cet auteur note que, dans bien des cas, la médication a paru plus préjudiciable qu'utile. Il conclut ainsi : « Le pronostic étant fatal à plus ou moins longue échéance, on peut essayer le moranyl, mais il n'agira pas mieux, le plus souvent, que le cyanure de Hg ou de bismuth. »

Sénéquier (thèse Paris, 1931), lui aussi, reconnaît que le moranyl peut assurer la stérilisation périphérique en cas de réapparition de trypanosomes dans le sang d'un malade qui a suivi un traitement prolongé à la tryparsamide, alors que son liquide céphalo-rachidien reste à une formule normale. Mais il ne relève que des échecs si la tryparsamide a échoué dans son action modificatrice des lésions méningées. Des Allemands, des Belges, des Anglais, ont expérimenté cette médication (Corson, Keevil et Fischer, Van den Branden, Chesterman, Yorke).

En 1932, les Anglais Maclean et Fairbairn écrivent dans une étude portant sur l'observation de 719 cas de trypanosomoses à virus *rodhesiense* : « Un traitement qui consiste en l'administration de 4 à 5 grammes de Bayer avant celle de 22 grammes au moins de tryparsamide permet d'obtenir, dans les cas de rechute clinique grave, de 43 à 75 p. 100 de survie; dans le cas de réinfestation (réapparition du trypanosome dans le sang), l'effet de la reprise du traitement est excellent. » Ces auteurs affirment l'avantage d'un traitement combiné, 205 B. et tryparsamide, dans les cas *modérément avancés* de la maladie.

Les observations rapportées par de Marqueissac du Togo en 1933 l'amènent à conclure que le moranyl peut avoir une action heureuse chez les trypanosés anciens, après traitement par toutes les médications connues et présentant des

rechutes soit lymphatico-sanguines, soit dans le milieu rachidien : « Dans la majorité des cas, il (le moranyl) transforme une race de trypanosomes devenue insensible en une race sensible, et en tous les cas atténue le virus sur lequel les médications arsenicales se sont révélées impuissantes. » D'après lui, le moranyl jouerait en trypanosomose humaine le rôle que joue le cyanure de Hg en syphilis. Les conclusions de sa communication à la Société de Pathologie Exotique, conclusions que l'on peut rapprocher de celles formulées dans le rapport du Comité de la mouche tsé-tsé, tenu à Londres le 5 décembre 1932, sont : « Dans le cas de réinfestation sanguine ou de rechute clinique, la reprise du traitement arsenical doit être précédée de 3 ou 4 injections de ce produit. » L'auteur reconnaît, d'ailleurs, l'existence de résistances au moranyl chez des malades graves.

L. Van Hoof, après de nombreuses expérimentations au Laboratoire de Léopoldville (1933), n'est pas partisan des cures mixtes moranyl + tryponarsyl + antimoine (Dn 18), car il observe la plus grande fréquence des accidents d'atrophie optique arsenicale par la tryparsamide associée au moranyl que par la tryparsamide seule. Cet auteur préconise les associations moranyl + Dn 18 et tryponarsyl + Dn 18 qui mettraient à l'abri de toute irritation des centres nerveux.

e) Arsenicaux en associations avec des médicaments non spécifiques.

Nous mentionnerons ici quelques autres essais d'adjonction de médicaments aux arsenicaux en vue de vaincre la résistance.

1° *L'urotropine*. — Des cliniciens, parmi lesquels Lieurade, notant que le trypanosome résiste fréquemment aux médicaments usuels une fois qu'il a franchi la barrière méningée, cherchent, dans une association avec l'urotropine, l'arme qui permettrait d'atteindre le parasite dans les centres nerveux. L'urotropine associée à l'As ouvrirait la barrière méningée

que le spécifique n'avait pu franchir seul. Cette action de l'urotropine n'a jamais été démontrée.

2° *Le thiosulfate de sodium.* — Citron prétend avoir détruit, chez la souris, la résistance de trypanosomes résistants au salvarsan en prolongeant le traitement par une série de thiosulfate de sodium. Les chercheurs de Liverpool ont refait ce travail en assayant d'influencer des races de *T. rhodesiense* résistantes au novarséno-billon :

α. par l'administration répétée de thiosulfate de sodium à des séries de souris infectées;

β. *in vitro*, par des contacts répétés entre ces races et des solutions concentrées de thiosulfate.

Leurs résultats ne confirment pas ceux de Citron.

3° *L'hyposulfite de soude.* — Cette association d'hyposulfite avec les arsenicaux n'est pas faite pour rechercher une augmentation du pouvoir trypanocide direct. Elle est pratiquée par Spyrou chez des arséno-résistants pour faire accepter de fortes doses de tryponarsyl. A ce titre, elle peut rendre des services. L'hyposulfite est donné soit en injections simultanées, soit par la bouche deux heures avant l'injection de tryponarsyl. Par cette association, il atteint des doses extrêmement fortes de tryponarsyl, surtout chez les enfants dont un en a reçu jusqu'à 0,23 g. par kilo sans inconvénient. De plus, pendant le traitement, les malades recevaient par la bouche de l'urotropine (« sans vouloir attribuer à l'urotropine un rôle quelconque dans la médication arsenicale, le médicament étant donné à titre d'essai et dans le but d'assurer le bon fonctionnement des reins »). Si cette association peut rendre d'utiles services chez des malades particulièrement intolérants aux arsenicaux, nous l'avons déjà dit, il ne faut pas compter sur l'augmentation des doses d'arsenic qu'elle permet, pour vaincre une arséno-résistance établie.

Spyrou conclut, comme nous l'avons fait dans un chapitre

précédent, en constatant l'inaction sur une arséno-résistance des fortes doses d'arsenic permises par l'emploi de l'hyposulfite de soude.

4° *L'anatoxine tétanique.* — On a recherché si l'anatoxine tétanique peut renforcer l'action thérapeutique de l'atoxyl, comme ce composé arsenical renforce l'immunisation des animaux par l'anatoxine tétanique. Expérimentant sur des animaux naganés, Larrier conclut que « l'anatoxine tétanique ne possède dans ce cas aucune action thérapeutique qui lui soit propre, mais elle renforce de façon appréciable le pouvoir curatif de l'atoxyl, surtout lorsqu'elle est injectée en même temps que le composé arsenical et au même point que lui; les résultats que l'on obtient paraissent meilleurs lorsqu'on injecte aux animaux trypanosés un mélange d'atoxyl et d'anatoxine tétanique ».

Avons-nous là une possibilité d'action sur les cas arséno-résistants ?

Après les alternances médicamenteuses, voyons les « synergies médicamenteuses ».

B. — Les « synergies médicamenteuses ».

Comme le fait remarquer Sicé (*Marseille médical*, 1933), le traitement par *association alternée de corps différents* n'a pas toujours donné, il faut en convenir, des résultats complets dans la thérapeutique des arséno-résistances. Aussi a-t-on essayé d'administrer *simultanément*, par la même aiguille, maintenue en place dans la veine, ces associations de médicaments, appliquant à l'homme la conception des *synergies médicamenteuses* qui ont donné à Launoy et à ses collaborateurs des résultats dans leur expérimentation sur des animaux de laboratoire.

Launoy substitue à la méthode d'alternance médicamenteuse la *thérapie synergique trypanocide* dans laquelle on fait usage, en un seul temps (1), de l'antimoine et de l'arsenic.

(1) Ou bien en deux temps espacés d'un court intervalle : vingt-quatre à quarante-huit heures.

ou mieux de moranyl en même temps que d'antimoine ou d'arsenic.

Principe de la méthode.

Injectés simutanément, deux agents chimiques sont capables de devenir, en association, des trypanocides puissants, à des doses inefficaces pour chaque composé pris isolément.

Ou, comme le dit Launoy : « L'application des synergies consiste à conjuguer, en un temps, à des doses inefficaces par elles-mêmes, aussi éloignées que possible de la dose toxique, des agents chimiques dont les propriétés trypanocides aux doses employées sont sinon négatives, du moins de faible intensité. (Dans notre manière de voir, l'action synergique trypanocide constitue donc un phénomène de *patentialisation* dans le sens allemand, voir *Rentz. Arch. Int. Pharm. Therm.*, 1932, p. 337.) »

Le point de départ de cette théorie est donné par Launoy lors de ses premiers travaux sur des souris infectées de *T. brucei* et traitées par la synergie moranyl + une dose de sérum spécifique.

Des souris infectées de *T. brucei* reçoivent en traitement un quart de la dose stérilisante de moranyl et une dose de sérum spécifique, telle que son emploi seul serait sans action stérilisante. Dans ce cas, « l'action couplée » de 0 g. 000015 de moranyl et de cette quantité insuffisante de sérum permet de stériliser ou de ralentir considérablement l'infection.

Quel est le mécanisme de cette action ? c'est un processus synergique, c'est-à-dire « une action de multiplication des propriétés trypanocides des composés en présence; il suffit de constater, d'ailleurs, que la présence d'une quantité aussi minime que cette dose de 0 cm³ 1 de la dilution au tiers d'un sérum spécifique peut multiplier par 4 le rapport $\frac{C}{T}$ du moranyl, pour que notre interprétation soit justifiée. Dans les expériences ci-dessus, le rapport $\frac{C}{T}$ de moranyl, qui est habi-

tuellement égal à $\frac{0,000.06}{0,01} = \frac{1}{166}$, devient $\frac{0,000.015}{0,01} = \frac{1}{664}$, voilà certes un phénomène de *potentialisation*.

Nous avons insisté sur ces faits parce qu'ils représentent le point de départ de la théorie thérapeutique désignée sous le nom de « thérapie synergique trypanocide ».

Dans cette technique, nous le voyons, il y a économie de substance, donc économie d'intoxication. Comme le fait bien remarquer Launoy, on n'additionne pas des activités thérapeutiques, mais on provoque leur *potentialisation*.

Lorsque Launoy entreprit ses travaux sur les synergies trypanocides avec le Bayer 205 (1930), il ignorait les travaux de Morgenroth et Freund (1925) dont nous avons déjà parlé. Dans ces travaux, les chercheurs allemands, nous l'avons dit, étaient parvenus à guérir, à l'aide de doses non curatives d'émétique, des animaux qui avaient reçu, au moment de leur inoculation, de toutes petites quantités de B. 205. Ils en avaient conclu à une action *antimutative* du Bayer 205. Par ce phénomène ultérieurement désigné « phénomène de Morgenroth », les trypanosomes subissaient lors de leur inoculation une modification due à l'action du B. 205 qui les empêchait de devenir résistants au médicament. Nous voyons combien l'interprétation de Morgenroth, que Launoy juge « un ensemble de considérations très spéculatives », diffère des conceptions du savant français.

Nous allons examiner l'ensemble des travaux sur lesquels repose la théorie synergique :

a) au point de vue expérimental;
b) au point de vue des résultats cliniques.

a) Au point de vue expérimental.

C'est en 1930 qu'est née la conception de l'action synergique trypanocide par les recherches de Launoy sur la synergie, sérum-205 B.

Au point de vue expérimental, les recherches poursuivies

sur ces directives par Launoy, Nicolle, Mlle Prieur, leur ont apporté des résultats encourageants.

Il est des études de laboratoire qui, pour se rapprocher des conditions humaines, portent sur des races de trypanosomes naturellement sensibles, que l'on a rendu résistantes, résultat relativement facile à obtenir comme nous l'avons vu. D'autres études portent sur des races naturellement résistantes. C'est ainsi que, dans les études de chimie thérapeutique, Launoy a introduit en France l'emploi du *T. congolense*, trypanosome parasitant les grands animaux domestiques de l'A. O. F. et de l'A. E. F., et particulièrement intéressants en raison de la résistance qu'il présente presque de façon absolue, aux moyens thérapeutiques actuellement en usage, dont les résultats, de valeurs inégales pour d'autres protozoaires, sont pour celui-ci rigoureusement négatifs.

Valenza, élève de Launoy (thèse Paris, 1935), admettant, au moins comme hypothèse de travail, qu'une thérapeutique arsenicale ou autre, active contre le *T. congolense*, permettrait de tirer d'utiles renseignements, pour l'établissement de la thérapeutique contre le *T. gambiense* et le *T. rhodesiense* devenus résistants aux arsenicaux, prend comme sujet d'étude une souche naturellement résistante de ce *T. congolense*.

Les conclusions thérapeutiques de ses recherches, que nous allons examiner, montrent que l'emploi des « synergies » semble bien supérieur de loin, à l'emploi d'un seul médicament.

Valenza étudie sur cette souche résistante de *T. congolense* :

1° *L'action d'un seul médicament* :

α. Du moranyl (205 B.-309 F.);

β. D'un composé arsenical : la tryparsamide;

γ. D'un composé antimonial nouveau : l'antimoine thiomalate de sodium.

2° *L'activité de ces trois corps en synergie :*

α. Moranyl-tryparsamide;

β. Moranyl-antimoine thiomalate de sodium;

γ. Tryparsamide-antimoine thiomalate de sodium.

Ces expériences rigoureuses de laboratoire, effectuées sur le cobaye et sur la souris, montrent :

1° *Lors de l'emploi d'un seul médicament :* « Ces trois corps employés à doses fortes, mais habituellement non toxiques, ne peuvent pas être considérés comme adéquats au traitement de l'infection par *T. congolense* du cobaye. En effet, si le moranyl donne une stérilisation sur trois (fait exceptionnel), et si l'antimoine blanchit les 5 cobayes de trois à sept jours, par contre, l'action de la tryparsamide est tout à fait négative. »

Ces résultats peu encourageants ne surprennent pas, *T. congolense* étant résistant à toute médication.

Partant du fait qu'avec ces trois produits on a un blanchiment de quelques-uns des animaux infectés, et, la plupart du temps, la prolongation de la durée de la maladie, et aussi, probablement encouragé par les résultats antérieurs de Launoy, Nicolle et Prieur, sur les activités synergiques du moranyl employé avec l'antimoine et l'émétique de sodium, Valenza a recours, comme nous l'avons dit, à l'emploi simultané de ces produits.

2° *Par un traitement synergique :* Les résultats qu'il obtient sont encourageants, à des degrés différents d'ailleurs, suivant la synergie employée. Ses expériences portent sur le cobaye ou la souris. Rappelons que nous avons rapporté p. 102 les insuccès de Dubois avec le moranyl en association *alternée*, avec l'émétique dans les infections à *T. congolense*.

Chez le cobaye, *la synergie moranyl-antimoine-thio-malate de sodium* s'est montrée nettement favorable. Elle permet, à des doses suffisantes et non toxiques (mise en œuvre de dose non toxique de moranyl et de cinq dixièmes de la dose minima toxique d'antimoine), d'obtenir la guérison dans trois cas sur trois. Dans ses expériences, le moranyl s'est

montré comme le plus important du couple thérapeutique, l'antimoine étant toutefois nécessaire à un certain taux.

Chez la souris, Nicolle obtient les mêmes résultats avec cette association moranyl-émétique d'aniline.

La synergie moranyl-tryparsamide ne se montre efficace qu'aux doses prétoxiques. Cette synergie est active, mais aux limites des toxicités additives, ce qui rend son action très irrégulière. Si, pour cette association, des accidents toxiques sont inévitables, les conclusions thérapeutiques de Valenza n'en sont pas moins formelles : « Il n'en reste pas moins que la synergie moranyl-tryparsamide est active sur *T. congolense*. Les arsenicaux pentavalents peuvent, en conjugaison avec le moranyl, être actifs sur l'infection expérimentale à *T. congolense* de la souris. »

Valenza montre d'ailleurs, dans son étude, les avantages que l'on peut retirer de cette même synergie, lorsqu'on l'applique non plus à un virus naturellement résistant, à l'arsenic et au moranyl, mais à un virus sensible comme le *T. brucei* : « Les résultats prouvent surabondamment la valeur de la méthode synergique, dont l'emploi est toujours favorable, même lorsqu'il s'agit d'un virus sensible à chacun des médicaments composant la synergie. (Il suffit d'employer pour le moranyl le quart de la dose 100 p. 100 stérilisante, et pour la tryparsamide le quart environ de la dose stérilisante, lorsque les médicaments sont employés seuls). Cette action stérilisante, nous la trouvons non seulement dans le fait de la stérilisation massive des animaux infectés, mais encore dans celui que les arséno-résistances sont évitées; d'autre part, les masses médicamenteuses mises en œuvre sont de toxicité extrêmement faible. Certes, il est probable que les doses actives seraient sans doute différentes, si la souche de *T. brucei* était résistante à l'arsenic. Des recherches en cours dans le laboratoire de Launoy doivent répondre à cette question. »

La synergie antimoine-tryparsamide ne s'est pas montrée active chez le cobaye; chez la souris, les résultats concordent.

Ces travaux de Valenza (1935) concordent avec les expériences de Launoy, M. Prieur, et P. Nicolle (1932), montrant que l'association moranyl-composés arsenicaux permet moins d'espoirs que la synergie moranyl-antimoine. Pour cette première association, les résultats, sinon tout à fait négatifs, montrent du moins un faible pourcentage de guérisons.

Conclusions. — « On peut affirmer l'action prépondérante des synergies moranyl-antimoine, sur les synergies moranyl-tryparsamide, et d'une façon générale sur les synergies moranyl-arsenic. »

Launoy s'est demandé si le 205 B. était un élément nécessaire dans l'action des synergies.

Nous avons vu, en effet, l'action nulle de la synergie antimoine-tryparsamide dans les travaux de Valenza. Voici l'opinion de Launoy : « Dans une action synergique antitrypanosomique, je crois fermement que le 205 B.-moranyl est nécessaire lorsqu'il s'agit d'intervenir sur un micro-organisme arséno-résistant, ou mieux chimio-résistant. Par contre, lorsqu'on attaque un parasite qui n'a pas encore subi d'influence thérapeutique antérieure, on peut obtenir des actions favorables en couplant l'arsenic plus l'antimoine. » Des recherches de cet auteur portant sur l'action des synergies : antimoine - trithiosalicylate de sodium - orsanine et orsanine-antimoine III-thiomalate de lithium, sur le nagana expérimental de la souris, il résulte en effet ceci : étant donné que 3 milligrammes d'orsanine injectés à une souris infectée de nagana guérissent 100 p. 100 des animaux infectés, on peut remplacer 2 milligrammes d'orsanine par 0,3 milligramme d'antimoine pour obtenir le même résultat. Des expériences en cours sur l'infection à *T. annamense* du cobaye permettent de penser à une semblable action de la synergie arsenic-antimoine.

Launoy pense que l'intérêt de ces dernières constatations est grand, puisqu'on doit empêcher le virus de devenir arséno-résistant.

Le même auteur se demande quel est, dans le couple moranyl-antimoine, le rôle de l'antimoine. Il croit que, « par son action directe sur les parasites, il empêche la formation des formes de résistance, ou détruit celles-ci ».

b) Au point de vue clinique.

Nous venons de voir les bons résultats obtenus par la *thérapie synergique trypanocide* dans la résistance des trypanosomoses animales. Peut-on fonder sur elle les mêmes espoirs en ce qui concerne la trypanosomose humaine ?

Répétons brièvement que cette méthode thérapeutique consiste à « injecter en un seul temps à un sujet infecté deux produits dont l'action trypanocide est plus ou moins active, celle de l'un d'eux devant être très active. Les deux produits seront injectés à des doses qui, pour chaque produit, sont telles qu'introduites seules dans l'organisme, elles sont notoirement insuffisantes à provoquer non seulement la stérilisation, mais quelquefois même le banchiment du sang circulant » (Launoy).

Selon cette définition, Launoy estime que les essais faits du point de vue humain par Walvarens (1929), Keevil (1926), Chesterman (1932), en associant le 205 Bayer à l'émétique ou à la tryparsamide, peuvent être considérés comme des essais de *médication associée;* ils sont intervenus toujours avec des doses relativement massives; ils n'ont pas fait de la *médication synergique*.

Un seul clinicien a pratiqué la thérapie synergique de façon correcte, c'est le médecin-commandant de Marqueissac au Togo, avec la synergie arsenic-moranyl.

De Marqueissac, s'inspirant des recherches de laboratoire de Launoy, relativement aux synergies trypanocides, a publié un mémoire intéressant sur les résultats heureux qu'il a obtenus au Togo, dans le traitement de la maladie du sommeil, par la synergie *moranyl-tryparsamide*.

Ses essais au dispensaire de Pagouda portent sur des malades graves en période méningée, qu'ils soient anciens

malades déjà traités ou nouveaux dépistés, bouffis ou grands nerveux. Il pratique tous les sept jours une injection *intraveineuse* des deux produits, l'un après l'autre, *sans retirer l'aiguille* de la veine. Titre de la solution : 1 gramme de produit pour 5 cm³ d'eau distillée. Doses : chacun des produits reste toujours au-dessous de la dose thérapeutique normale; il commence par 0,50 de moranyl et 0,50 de tryparsamide.

Pendant quinze mois, 3.608 injections ont été pratiquées ainsi sur 341 malades en mauvais état.

Si, après les trois premières injections (pour lesquelles l'intervalle peut n'être que de quatre jours), il y a amélioration, l'auteur augmente lentement la dose de tryparsamide, *sans modifier celle du moranyl*, mais il n'atteindra jamais la dose maxima thérapeutique de tryparsamide (3 grammes) (1).

Les résultats obtenus furent très heureux. De Marqueissac conclut à l'emploi nécessaire de cette médication dans le cas d'arséno-résistance primitive ou acquise.

Il note aussi que, si des cas de résistance au moranyl existent (cas déjà signalés par Kliger), cette résistance cède généralement à une telle association synergique.

Etant donné les faibles doses employées, l'auteur constate qu'en cas d'association médicamenteuse, les accidents sont moins fréquents au cours du traitement simultané moranyl-tryparsamide, qu'au cours du traitement mixte alterné (4 injections de moranyl plus 8 injections de tryparsamide).

De même, Sicé rapporte le cas de deux Européens soignés par lui selon la méthode des associations alternées. Tous deux présentèrent des troubles qui lui firent abandonner cette technique. Ne voulant pas abandonner les bénéfices qu'on peut attendre d'une telle méthode d'associations, il préconisa l'injection simultanée des deux composés (en même

---

(1) L'augmentation progressive de la dose de tryparsamide doit être prudente. Il est inutile de forcer cette dose, car nous avons affaire à de grands malades, et les bienfaits de la médication tiennent davantage à l'action synergique des produits qu'à leur quantité.

temps ou à quelques heures d'intervalle); dans ce cas, aucun incident.

Ces essais d'expérimentation clinique des « synergies » sont les seuls qui aient été publiés. Ils ont confirmé tous les espoirs de Launoy. Ces résultats cliniques sont d'ailleurs plus heureux que les résultats expérimentaux assez médiocres rapportés de l'action de cette synergie moranyl-tryparsamide sur le *T. congolense;* ce parasite, comme nous l'avons vu, ne peut être atteint que par des doses massives de médicaments, doses massives qui amènent des accidents toxiques inévitables.

Il est à penser que de nouveaux essais cliniques viendront confirmer ces résultats, tant pour cette synergie moranyl-tryparsamide, la seule ayant été expérimentée, que pour les autres synergies.

L'expérimentation clinique est trop récente pour nous dire si, par l'effet de ces synergies médicamenteuses, le traitement des arséno-résistances de la maladie du sommeil (et *a fortiori* le traitement de la maladie du sommeil), peut se réduire à la prescription de trois ou quatre injections des agents thérapeutiques précités, sans risque de rechute ou d'évolution nerveuse ultérieure.

Launoy pense que l'emploi de cette médication synergique, d'après ces données expérimentales, doit être généralisé dans les pays d'Afrique à maladie du sommeil. Il s'impose surtout dans la stérilisation sanguine des porteurs « chroniques », réservoirs de virus. Remarquons que cette stérilisation est relativement facile à conduire, parce que les cas humains d'arséno-résistance, nous l'avons vu, sont le plus souvent cantonnés en des secteurs assez limités.

Dans cette lutte, Launoy « estime que les données expérimentales sont toutes en faveur d'une synergie trypanocide *moranyl-antimoine* » qui devrait être expérimentée dans les trypanosomoses humaines.

II. — *Traitements adjuvants non spécifiques.*

Nous avons vu au chapitre du substratum de la résistance le rôle joué par l'hôte, par le terrain, dans l'apparition de certaines arséno-résistances. C'est pourquoi il nous semble utile d'insister ici sur les traitements non spécifiques des trypanosomes susceptibles d'améliorer le terrain et de nous aider ainsi à vaincre une résistance. Dans certains cas, le problème semble être moins d'ordre pharmaceutique que d'ordre clinique, et un examen préalable du terrain s'impose.

En premier lieu, dans le traitement, il faut toujours tenir compte des capacités réparatrices de l'organisme et, par tous les moyens, les faire naître, les stimuler ou les développer. Il apparaît qu'on ne doit pas compter exclusivement sur les médicaments spécifiques, si spécifiques soient-ils, sans une coopération de l'organisme. La sagesse rappelle les deux données suivantes, dit Barthélemy : « Danysz constatait dès 1900, au laboratoire, que les antiseptiques ne sont pas capables de détruire à eux seuls tous les microbes d'un organisme malade; Jacquet, vers la même époque, traitant des syphilitiques, guérissant des syphilides tertiaires, sans traitement spécifique, par le repos et de bons pansements. »

Un état général défectueux doit être relevé par tous les moyens : en premier, par une alimentation suffisante, complète et équilibrée. Les cures de désintoxication sont indiquées chez les arséno-résistants dont le foie et le rein sont déficients. Nous avons vu qu'à ce point de vue, l'*hexaméthylène-tétramine* pouvait rendre des services. De même l'emploi de l'*hyposulfite de soude* est utile chez les intolérants à l'arsenic (Voir p. 106).

La médication tonique, ainsi que *l'opothérapie*, les prescriptions banales, trop souvent oubliées, peuvent aider grandement un organisme débilité dans sa lutte contre le trypanosome et faire cesser une arséno-résistance de terrain. Rappelons que Villaret, tenant qu'en syphilithérapie l'insuf-

fisance hépatique dominait la pathogénie des arséno-résistances, recommandait systématiquement l'injection d'extrait hépatique qui renforçait la puissance thérapeutique des arsenicaux. Jimenez, de Asua et Kuhn trouvent surtout l'arsenic dans le foie, la rate et la surrénale, où il se « vitaliserait » : on donnera donc surtout des extraits de ces organes.

Les notions *d'allergie* semblent ouvrir la voie aux thérapeutiques « de choc » dans l'arséno-résistance. Cette thérapeutique de choc arrivera parfois à stimuler une véritable « inertie humorale ». On essaiera donc, dans certains cas, *la protéinothérapie*, suivant la méthode de Dujardin et Descamp (injection intradermique de 0,02 d'hémostyl tous les deux jours), *l'autohémothérapie*. Ces thérapeutiques violentes, et qui resteront d'exception, ont un risque non négligeable, mais qui n'est rien en face de la maladie abandonnée à son évolution. Pratiquée en syphilithérapie, cette méthode pourrait être appliquée à la thérapeutique trypanocide.

Certains auteurs ont aussi songé à utiliser la *pyrétothérapie* : Expérimentalement, Ch. Richet fils, travaillant sur des souris infectées de trypanosomes a montré que, si la pyrétothérapie seule n'a qu'une action insignifiante sur la trypanosiomase de la souris, l'association d'une pyrétothérapie et d'une arsénothérapie à dose infracurative a un effet réel et peut même amener la guérison. Pour l'auteur, ces faits pourraient donner une base expérimentale à des recherches cliniques de pyrétothérapie et chimiothérapie associées dans le traitement de la maladie, en particulier des formes résistantes.

Nous terminerons ce chapitre du traitement en mentionnant les essais de Damas-Mora en 1934, sur l'utilisation de *la tryparsamide intracarotidienne* dans les cas d'arséno-résistance. Il conclut que le pouvoir toxique des médicaments essayés par voie intracarotidienne ne semble pas plus accentué que lorsqu'on l'emploie par voie intraveineuse; le moins toxique est la tryparsamide. « Les troubles d'origine ner-

veuse... sont aisément dominés par ces injections qui stérilisent aussi le liquide céphalo-rachidien. Ces complications disparaissent beaucoup plus vite qu'après l'emploi d'une autre voie, car le médicament agit à doses plus fortes et atteint certains réduits du trypanosome qui semblaient inattaquables. »

L'auteur pense qu'il est encore trop tôt pour se faire une idée définitive de la méthode, mais qu'on peut cependant envisager un système de traitement dans lequel une intra-carotidienne remplacerait une des endoveineuses ou une des sous-cutanées de chaque série, dans le but d'empêcher les trypanosomes de se réfugier dans les centres nerveux et de devenir résistants.

Nous dirons aussi combien fâcheuse est l'obligation où l'on est, après la chimiothérapie, de constater qu'un mot d'espoir ne puisse être dit de la sérothérapie antitrypanosomique humaine, qui n'a encore donné aucun résultat.

CONCLUSIONS GENERALES

A la fin de chaque chapitre de ce travail et de ses principaux paragraphes, nous avons tiré régulièrement les conclusions qui découlaient des expériences et des observations cliniques de ce chapitre ou de ce paragraphe. (Voir pages : 29, 30, 33, 42, 52, 59, 67, 90, 96, 113.)

Nous pensons pouvoir les synthétiser comme suit :

I. — La propriété que possèdent les trypanosomes de s'accoutumer aux médicaments arsenicaux et de ce fait de devenir arséno-résistants est démontrée, tant *in vitro* qu'*in vivo*.

II. — Les médicaments peuvent devenir inactifs dans les trypanosomoses, soit du fait des médicaments, soit du fait du parasite, soit du fait de l'individu infecté.

a) *Le médicament* peut être rendu responsable d'une arséno-résistance : un traitement insuffisant (sorte, doses, fréquence d'administration du médicament) *peut* déterminer l'arséno-résistance, arséno-résistance secondaire.

b) Dans la production *in vitro*, la résistance à l'arsenic s'avère comme un caractère inhérent au *trypanosome* lui-même, le parasite étant seul responsable de son apparition.

c) *In vivo*, le rôle de l'hôte est indéniable dans certains cas (arséno-résistance de terrain), mais il semble difficile de faire passer la responsabilité de l'organisme avant celle du trypanosome.

III. — La durée de l'arséno-résistance des trypanosomes est indéfinie : l'arséno-résistance se transmet inchangée, à travers plusieurs passages, qu'il s'agisse d'animaux de la même espèce ou d'animaux d'espèces différentes. Après pas-

sages, on assisterait plutôt à une augmentation de la résistance (Launoy).

Le caractère de résistance d'un trypanosome se transmet aussi inchangé après son passage à travers la glossine (Seules certaines souches résistantes de *T. gambiense* ont pu perdre leur résistance).

IV. — Un trypanosome résistant à un composé arsenical pentavalent est résistant aux autres composés pentavalents ainsi qu'aux composés trivalents.

Sa résistance serait encore plus étendue : elle ne serait pas spécifiquement arsenicale. Le trypanosome résistant à l'arsenic le serait au radical « *phényl substitué* », qu'il appartienne à des composés arsenicaux, stibiés, etc. (Yorke). Le terme de « *chimio-résistance* » répond plus à la réalité des faits que celui « *d'arséno-résistance* » (Launoy).

V. — Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons fait une étude clinique des arséno-résistances des trypanosomoses humaines.

A ce point de vue clinique, on définira l'arséno-résistance : « la résistance aux arsenicaux des manifestations de la trypanosomose habituellement et rapidement influencées par ces médicaments ».

L'arséno-résistance peut affecter deux modes étiologiques différents :

— *la forme d'emblée*, ou arséno-résistance naturelle, primitive;

— *la forme acquise*, ou arséno-résistance artificielle, secondaire.

VI. — La prophylaxie des résistances à l'arsenic dicte des directives de traitement impérieuses : choix judicieux du médicament arsenical; « suffisance » du traitement, rejet des traitements « standards », surveillance des malades guéris; abandon des arsenicaux pour un malade chez qui ils se sont montrés depuis le début inactifs.

VII. — Pour vaincre une arséno-résistance, on aura recours aux associations médicamenteuses. De préférence à l'ancienne méthode des *alternances médicamenteuses*, trop souvent insuffisante, on utilisera la méthode des « *synergies médicamenteuses* », qui est tout autre chose qu'un classique traitement « mixte ». La réalité et la valeur de la « thérapie synergique trypanocide » sont démontrées sur les infections d'animaux de laboratoire à trypanosomes arséno-résistants (Launoy et ses élèves). Les premiers essais cliniques de ces synergies ont été couronnés de succès (De Marqueissac).

Dans cette action synergique antitrypanosomique, le *Moranyl* est nécessaire quand il s'agit d'intervenir sur un parasite arséno-résistant (Launoy).

VIII. — Dans la lutte contre l'arséno-résistance, les traitement adjuvants non spécifiques, tendant à modifier le terrain, rendront d'utiles services.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
BONNIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 11 décembre 1936.
Le Recteur de l'Académie.
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Adant (M.). — Arséno-résistance des trypanosomes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1931, t. 106, p. 57.

Arnaud. — Au sujet de l'arséno-résistance de la trypanosomiase humaine. *Bull. de la Soc de path. exot.*, mai 1930, n° 5, p. 461.

Assoreira (M.-J.). — Traitement de la maladie du sommeil par les injections intraartérielles de tryparsamide. *Méd. Contemp.*, 11 févr. 1934, vol. 52, n° 6, p. 50.

Bakunin (L.). — Rapport sur les travaux accomplis au Mayumbe par la Mission, etc., contre la maladie du sommeil dans le district du Bas-Congo. *Arch. ital. Soc. méd. col.*, n° 6.

Barlowatz (A.). — Une démonstration statistique de la transmissibilité à l'homme de trypanosomiase résistante au tryponarsyl. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1933, p. 623.

— L'arséno-résistance dans le traitement de la trypanosomiase humaine par le tryponarsyl. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1929, n° 3; *La Presse médicale*, n° 33, 24 avril 1929, p. 537.

— L'arséno-résistance dans la trypanosomiase humaine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, mars 1930, n° 3, p. 291.

— La trypanosomiase arséno-résistante est-elle transmissible d'homme à homme ? *Bull. de la Soc. de path. exot.*, mai 1930, n° 5, p. 499.

— Evolution, pronostic et classification de la trypanosomiase humaine. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, mars 1934.

Barthélemy (R.). — Données expérimentales de l'arséno-résistance. *Journ. méd. franç.*, n° 9, août 1931.

Berny (P.). — Action des arsénobenzènes sur les trypanosomes. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, n° 9, nov. 1933, p. 1161.

— Deux cas de récidive dans la maladie du sommeil. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 14 mars 1934, vol. 27, n° 3, p. 251.

— Action des arsénobenzènes sur les trypanosomes. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 8 nov. 1933, vol. 26, n° 9, p. 1161,

Besredka. — Immunité vis-à-vis des composés arsenicaux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899, p. 49, 209, 465.

Blanchard et Lefrou. — Résultats des plus récentes recherches faites à l'Institut Pasteur de Brazzaville sur le diagnostic, le pronostic, le traitement et la prophylaxie de la maladie du sommeil. *Rev. med. de Angola*, n° 4, 1923.

Blanchard et Laigret (J.). — Résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil par les fortes doses d'atoxyl. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, n° 6, 1924.

Bonnet (M.). — Sur l'efficacité de la tryparsamide chez les trypanosés en deuxième période. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 11 juill. 1934, vol. 27, n° 7, p. 659.

Bourguignon (G.-C.). — Arséno-résistance trypanosomique et corps latents. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 31 mars 1934, p. 14.

Boyé, Jamot, Laigret, etc. — Commission de la maladie du sommeil. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, n° 9, nov. 1931, p. 757.

Boyé (R.). — Prophylaxie de la trypanosomiase en A. E. F. Résultat de la méthode des six injections consécutives d'atoxyl. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, n° 1, 1929.

Branden (F. Van den) et Pottier (R.). — L'héxaméthylène tétramine, associée à la tryparsamide dans le traitement de la trypanosomiase. Contrôle biologique du tryponuryle (produit belge trypars. + urofor.). *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 31 déc. 1934, vol. 14, n° 4, p. 499.

Branden (F. Van den). — Essai d'un traitement de la trypanosomiase humaine par une méthode biologique. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, déc. 1931, n° 4, p. 395,

Branden (F. Van den). — Au sujet de l'arséno-résistance dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, nov. 1931, p. 835.

— Essai du traitement de la trypanosomiase humaine chronique par le 270 Fourneau. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 1927, t. XIII, p. 99.

— Sur un composé organique arsenical renfermant de l'antimoine. *Bull. Inst. Roy. Col. Belge*, t. IV, 1933, p. 752.

— Action de l'hexaméthylène, tétramine, « urotropine », dans la trypanosomiase humaine. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, vol. 1, n° 3, 1921.

— L'action de la tryparsamide chez les trypanosés chroniques. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1926, n^{os} 1 et 3.

— Le Stibosan, « préparation Heyden n° 471 », dans le traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1926, n° 3.

Branden (F. Van den) et Hoof (Van). — Le Stybenyl dans la trypanosomiase humaine. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, Bd. II, S. 37, 1922.

Branden (F. Van den) et Appelmans (M.). — Au sujet du tryponuryle (tryponarsyl + héxaméthylène tétramine). *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 31 mars 1935, vol. 55, 1, p. 107; *Trop. Dis. Bull. act.*, 35, vol. 32, n° 10, p. 695.

Brauwère (P. de) et Lisfranc (J.). — Un essai de prophylaxie antitrypanosomique au « B. 205 » et au « tryponarsyl Meurice » (tryparsamide française). *Ann. de méd. trop. belge*, déc. 1931, n° 4, p. 387.

Breinl (A.) et Nierenstein (M.). — Nouvelles observations sur la résistance à l'atoxyl des trypanosomes. *Deut. Med. Wochenschr*, n° 27, p. 1181-1903.

— Le mécanisme d'action de l'atoxyl. *Zeit. für Imm. und Exp. et therapie*, 1909, vol. 1.

— Etudes biochimiques et thérapeutiques des infections à trypanosomes. *Ann. trop. de Méd. paras.*, 1911, vol. 8, p. 395.

Breinl (A.) et Nierenstein (M.). — Faits nouveaux sur la résistance des trypanosomes à l'atoxyl. *Deut. Med. Wochenschr*, 1908, vol. 34, p. 1181.

Brieger (L.) et Krauss (C.). — Chimiothérapie des infections à trypanosomes. *Berlin Klin. Wochenschr.*, 1912, p. 31.

Broden (A.) et Rodhain (J.). — L'atoxyl dans le traitement de la trypanose humaine. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 1921, n° 2.

Broudin (L.). — L'action des médicaments mixtes 309-914 et 309-sulfarsénol dans le surra des bovidés et des équidés, *C. R. de la Soc. de biol.*, 21 oct. 1927, p. 1075.

Broudin (L.), Le Louet et Romary. — Le traitement du surra expérimental équin. à *T. annamense* par le mélange de sulfarsénol et du 309. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1928, p. 849.

— Le traitement du surra équin. naturel à *T. annamense* par le mélange du sulfarsénol et du 309. *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 nov. 1928, p. 1571.

Browning (C. H.) et Gulbransen (R.). — Etude de chimiothérapie. Traitements combinés et sensibilité d'une race de *T. brucéi*. *Journ. d'hygiène*, 1935, mai, vol. 35, n° 2, p. 180.

— Traitements combinés d'une infection expérimentale à *T. brucéi*. *Journ. de path. et de bact.*, mai 1935, vol. 40, n° 3, p. 425.

— Traitement des rechutes dans les infections expérimentales à trypanosomes : cures après rechutes sans augmentation des doses du médicament. *Journ. de path. et de bact.*, janv. 1928, vol. 31, n° 1, p. 134: *Trop. Dis. Bull.*, mai 1928, vol. 25, p. 343.

Browning (C. H.), Cohen (J. B.), Ellingworth (S.) et Gulbransen. — Phénomène « d'interférence » dans l'action de substances thérapeutiques dans les infections à trypanosomes. *Journ. de path. et de bact.*, 1922, XXV, n° 3.

Brumpt (E.) et Lavier (G.). — Mode d'action du « Bayer 205 » aux divers hémalozoains : trypanosomes, piroplasmes, théiteries, anaplasmes. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 1922, n° 7.

Brunelli. — 914 et système réticulo-endothélial. *Sperim. Arch. di Biol.*, LXXXIV, p. 25.

Bruynoghe (R.) et Dubois (A.). — Action *in vitro* de divers alcaloïdes et produits chimiothérapiques sur des trypanosomes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, t. 98, p. 1249.

Cohen (Aaron), King et Strangeways. — Action trypanocide et composition chimique. *Journ. chem. Soc.*, 1931, p. 3043 et 3236.

Cèbe (J.). — Contribution à l'étude de l'action curative de quelques composés organiques d'antimoine employés seuls ou associés au naganol dans le surra expérimental. *Soc. de path. exot.*, 1932, vol. XXV, p. 354.

Cheinisse (L.). — Deux nouveaux agents trypanocides. *Presse médicale*, 1923, n° 8.

Chesterman (C.-C.). — Etude clinique des dérivés aromatiques de l'As en trypanosomiase humaine. *Tr. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, 1927, n° 3.

— La maladie du sommeil en Gambie. *The Brit. Med. Journ.*, 5 mars 1932, p. 428.

— Quelques résultats de traitements trypanosomiques et de traitements combinés dans la maladie du sommeil à *T. gambiense*. *Trans. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, vol. XXV, n° 6, 1932, p. 415.

Collier (W.-A.). — La résistance des infections à trypanosomes au « Bayer 205 » et aux arsenicaux. *Arb. a. d. Staats Inst. f. Experim. Therap. n. d. Georg. Speyer Hause zu Frankfurt a. M.*, 1924, n° 17, p. 26; *Trop. Dis. Bull.*, juill. 1925, vol. 22, p. 535.

Corson (J.-F.). — Rechutes des infections à *T. rhodesiense* après traitement par le B. 205. *Ann. Trop. and Paras.*, 1934, vol. 28, n° 2, p. 225.

Damas-Mora. — L'emploi de la voie intracarotidienne dans le traitement des périodes avancées de la maladie du sommeil. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 31 mars 1934, p. 25.

Danysz (J.). — De l'emploi de quelques combinaisons médicamen-

teuses nouvelles dans le traitement des trypanosomiases. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1913, n° 9.

— Immunisation de la bactéridie charbonneuse contre le sérum du rat et les arsenicaux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1900, p. 641.

— Essais de chimiothérapie, sels d'argent et composés arsenicaux dans le traitement des trypanosomiases expérimentales et de la syphilis chez l'homme. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1914, p. 238.

— Propriétés physico-chimiques des produits du groupe des arsénobenzènes. Leur transformation dans l'organisme. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1917, p. 414 et 483.

Dubois (A.). — Traitement de l'infection expérimentale à *T. congolense* par le Bayer 205 et l'émétique. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, mars 1931, n° 3.

— A propos de l'action *in vitro* de la tryparsamide sur les trypanosomes. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, mars 1931, n° 3, p. 101.

— A propos de l'action « antimutative » du Bayer 205. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, juin 1931, n° 2, p. 131.

— Sur la thérapeutique de l'infection à *T. congolense* par le Bayer 205 et l'émétique de potassium associés. *Bull. Inst. roy. col. belge*, 1930, vol. 1, n° 2, p. 326.

— Note préliminaire sur l'action thérapeutique d'un nouveau composé antimonial. D'après le Congrès national des sciences (date de publication non indiquée). *Trop. Dis. Bull.*, juill. 1933, vol. 30, n° 7.

— Expériences préliminaires sur l'action trypanocide de diverses substances antimoniales nouvelles. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, août 1931, n° 3, p. 275.

Duke (H.). — Les trypanosomes de l'homme : leur résistance aux réactifs arsenicaux. *Lancet*, Londres, 2 sept. 1933, p. 553.

— Expériences sur la transmission cyclique par *Glossina palpalis* de souches arséno-résistantes de trypanosomes polymorphes. *Inter. Report. League of Nations Internat. Committee on Human trypanos.*, 24, Genève, C. H. 536, 1927.

Ehrlich (P.). — Etude de chimiothérapie. *Cent. für Bakt.*, Réf. 50, Beihft. 94, 1911.

— Chimiothérapie. Étude sur les trypanosomes. *Klin. Wochenschr*, 25 mars 1907.

Feld (A.) et Schott (A.). — Le rôle du système réticulo-endothélial en chimiothérapie. *Zeit. für Hyg. und infektion.*, 1927, n° 2.

Fischer (O.). — Sur un cas de maladie du sommeil (à rechutes). *Abhandl a. d. Gebiet d. Anslandskunde. Hamburg Univ.*, 1927, vol. 26, p. 98: *Trop. Dis. Bull.*, mai 1928, vol. 25, p. 335.

Fischer (W.). — Chimiothérapie des infections à trypanosomes. *Verh. Deut. Kol. Kongress*, 1924, p. 102.

Fischl (Viktor) et Singer (Ernst). — Mode d'action des colorants en chimiothérapie. L'action des médicaments arsenicaux *in vitro*. *Zeit. für Hyg. und Infektion.*, 22 sept. 1934; *Trop. Dis. Bull.*, mai 1935, vol. 34, p. 357, et vol. 116, n° 4, p. 348 et 356.

Fischl (Viktor) et Fisch (Lili). — Résistance aux médicaments, sensibilité et action combinée. *Zeit f. Immun. und Exper. Therap.*, 18 sept. 1934, vol. 83, n° 3, p. 324; *Trop. Dis. Bull.*, mai 1935, vol. 32, p. 358.

Fischl (V. et L.). — Résistance à l'arsenic. *Zeit. für Immun. und Exper. Therap.*, 18 sept. 1934, p. 83, 324, 335.

Fourche (J.-A.). — Résultats prophylactiques comparés, donnés par deux méthodes différentes de trait., appliquées en régions très infectées de trypanosomiase. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, nov. 1927, vol. 20, p. 883.

Fourneau (E.), Tréfouel (J.), Tréfouel (T.) et Vallée (J.). — Sur une nouvelle série de médicaments trypanocides. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1924, n° 7.

Freund (R.). — Au sujet de l'action « antimutative » du Bayer 205. *Zeit. für Immun. und Exper. Therap.*, Iéna, 1925, XLIII, p. 253.

Gouin, Bienvenue, Daoulas et Péris. — Résistances prévues par la leucocyto-réaction (*en syphilithérapie*). Soc. franç. de dermatol., 11 juin 1931.

Hassko (A.). — Mode d'action des médicaments en chimiothérapie. *Zeit. für Hyg. und Infektionshr.*, févr. 1935, vol. 116, n° 6, p. 660 et 669; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 706.

Hawking (F.). — L'absorption de l'acriflavine par les trypanosomes. *Ann. Trop. Med. and paras.*, 29 mars 1934, vol. 28, n° 1, p. 67.

Heckenroth. — Le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *T. gambiense*. *Rev. méd. de France et des colonies*, 1932, févr., p. 79.

Helst (Van Der) et Missal. — Traitement de la trypanosomiase bovine expérimentale à type *Dimorphon-congolense*, par le mélange de sulfarsénol et du 309 F. *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 nov. 1929, p. 102.

Henry (T.-A.) et Gray (W.-A.). — Médications trypanocides et antipaludéennes. *Trop. Dis. Bull.*, 1935, vol. 32, n° 6, p. 385.

Hoof (L. Van). — Essais de deux nouveaux dérivés antimoniaux, le Dn7 et le Dn9, dans la trypanosomiase humaine. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop*, t. XII, n° 2.

— Essai d'un nouveau dérivé d'antimoine organique, Dn12, dans la trypanosomiase humaine. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, t. XIII, n° 3.

— Un nouveau dérivé d'antimoine organique, le Dn18, dans la trypanosomiase humaine. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 31 déc. 1933, vol. XIII, n° 4, p. 479.

Hoof (Van L.) et Henrard (C.). — La transmission cyclique de races résistantes de *T. gambiense* par *Glossina palpalis*. *Ann. de la Soc. belge méd. trop.*, 30 juin 1933, vol. 13, n° 2, p. 219.

— La transmission cyclique des races résistantes de *T. gambiense* par *Glossina palpalis* (note complémentaire). *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 31 mars 1934, vol. 14, n° 1, p. 109.

Jamot (E.). — La maladie du sommeil au Cameroun en janvier 1929. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1929, n° 6.

Jancsó (Von N. et H.). — Mode d'action de la germanine (B. 205) sur les trypanosomes. *Zent. für Bakt. I. Abt. Orig.*, 3 sept. 1934, vol. 132, n° 1, p. 22.

— Médications chimiothérapiques et propriétés opsoniques. *Zeit. für Immun. und Experim. Therap.*, 29 avril 1935, vol. 84, n° 556, p. 471; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 702.

— Le rôle des défenses naturelles dans l'apparition de la résistance des *T.* aux médicaments : obtention rapide d'une souche de *T. brucei* résistante à la germanine chez des animaux dont on a paralysé les défenses naturelles. *Ann. Trop. Med. und Paras.*, 25 avril 1935, vol. 29, n° 1, p. 95; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 703.

— Production rapide de souches résistantes après élimination des défenses naturelles. *Zeit. für Immun. und Experim. Therap.*, 29 mai 1935, vol. 85, n° 12, p. 81; *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 704.

— Thérapeutique chimique et métabolisme des hydrates de carbone. Action curative des dérivés de la guanidine sur les infections à trypanosomoses. *Zeit. für Immun. und Experim. Therap.*, oct. 1935, vol. 86, n°s 1-2, p. 1; *Trop. Dis. Bull.*, mars 1936, vol. 33, n° 3, p. 204.

— Le rôle des défenses naturelles dans l'apparition des trypanosomiases résistantes : une méthode pour exclure l'action des défenses naturelles de l'action chimiothérapique. *Ann. of Trop. and Paras.*, 19 oct. 1934, vol. 28, n° 3, p. 419.

— Mécanisme de l'arséno-résistance des protozoaires. *Zentr für Bakt. Abt.*, 1, 30 mars 1932, p. 124.

Jimenez de Asua et Kuhn. — Salvarsan et système réticulo-endothélial. *Soc. de biol.*, 1928, p. 242 et 1414.

Jungeblut (C. W.). — De l'action du système réticulo-endothélial dans le pouvoir chimiothérapique. *Zeit. und Hyg. und Infektion.*, 1927, n° 2.

Kapusto (M. L.). — Au sujet de l'action des anticorps dans l'effet des médications chimiothérapiques. *Zeit. für Bakt.*, 1er oct. 1931, vol. 122, n° 415, p. 380; *Trop. Dis. Bull.*, avril 1932, p. 295.

— Actions directes et indirectes en chimiothérapie : Rapports entre les effets chimiothérapiques et les propriétés antigéniques des micro-organismes. *Arch. für Dermat. und Syph.*, août 1935, vol. 171, n° 6, p. 634.

Keevill (A. J.). — Observations de six cas de *T. gambiense* traités par le « 205 B » ou « Fourneau 309 ». *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, juin 1934, vol. 28, n° 1, p. 101; *Trop. Dis. Bull.*, janv. 1935, vol. 32, p. 21.

Kikuth (W.) et Regendanz (P.). — Système réticulo-endothélial et action chimiothérapeutique. *Zeit. für Immun.*, 1929, 5.

Kligler (I.-J.). — Susceptibilité et résistance des infections à trypanosomes *in vivo* : démonstration de l'existence d'anticorps spécifiques agglutinants et trypanolytiques dans le sérum de cobayes infectés. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, déc. 1931, vol. 25, n° 354, p. 377.

Kligler (I.-J.) et Rabinowitch (G.). — Sensibilité et résistance des infections à trypanosomes. Importance des doses variables avec le degré de l'infection. *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1927, vol. 21, p. 375.

Kligler (I.-J.) et Comaroff (R.). — Sensibilité et résistance des infections à trypanosomes. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 1929, n° 1, vol. 23.

Lacassagne (J.) et Lebeuf (F.). — Comment expliquer l'arsénorésistance (dans la syphilis). *Journ. méd. franç.*, août 1931, p. 272.

Lasablière (P.) et Peycelon (A.). — Action de l'iodobismuthate de quinine sur le *T. gambiense*. *Rev. med. and Hyg. Trop.*, mai 1934, vol. 26, n° 3, p. 129.

Launoy (L.). — Tendances actuelles de la thérapie chimique des trypanosomiases expérimentales (communication faite aux Journées Coloniales, juill. 1931). *Cahier de méd. vét.*, 1931, n° 3, p. 76.

Launoy (L.). — Etat des recherches sur les synergies chimiques trypanocides. Nouveaux faits relatifs à l'étude de leur mécanisme. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1932, t. 111, p. 437.

— Nouveaux documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 B.-309 F. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, t. 113, p. 276.

— Documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme des actions synergiques chimiques trypanocides dans lesquelles intervient le 205 B-309 F. *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 févr. 1933, t. 112, p. 448.

— Influence de l'âge sur la résistance des souris à l'infection par *T. congolense*. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. 119, p. 1033.

— Influence de la splénectomie sur l'infection expérimentale de la souris par *T. congolense* et sur la thérapie synergique étiologique de celle-ci. *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 juill. 1933, t. 113, p. 1514.

— De l'action synergique de l'arsenic et de l'antimoine dans le traitement du nagana expérimental de la souris. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1935, n° 4, p. 324.

— Sur quelques difficultés de l'application clinique des résultats expérimentaux relatifs au traitement des trypanosomoses, et sur la thérapie synergique de ces infections. *Biologie médicale*, avril 1936, p. 190 (leçon faite au Collège de France le 8 février 1936).

Launoy (L.) et Prieur (Mlle). — Actions trypanocides synergiques du 205 Bayer et d'un sérum spécifique, dans la trypanosomiase expérimentale à *T. brucei* de la souris. *Bull. de la Soc. di path. exot.*, 1931, p. 311.

Launoy (L.), Prieur (Mlle) et Ancelot (A.). — Préparation et étude d'une souche de *Tannamense* rendue arséno-résistante. *Bull. de la Soc. de pathol. exot.*, 1935, n° 9, p. 857.

Launoy (L.) et Ancelot (A.). — Sur l'intérêt de la thérapie synergique étiologique trypanocide. Nouvel exemple de son application. *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 juin 1933, p. 871.

Launoy (L.), Nicolle (P.) et Prieur (Mlle M.). — De l'action trypanocide synergique du 205 B.-309 F. et de quelques composés organiques d'antimoine, sur l'infection expérimentale à *T. congolense* de la souris et du cobaye. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1931, t. 106, p. 712.

— Des actions synergiques du 205 B.-309 F. et de quelques composés organiques d'arsenic sur la trypanosomiase expérimentale à *T. congolense* de la souris. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1931, t. 107, p. 1498.

Launoy (L.) et Ancelot. — Sur le pouvoir infectant après différents traitements du sang de souris infectées par *T. congolense*. *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 janv. 1935, t. 118, p. 328.

Launoy (L.), Prieur (Mlle M.) et Ancelot (A.). — Suite à l'étude d'une souche de *T. annamense* rendue résistante à la tryparsamide. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1936, n° 7, p. 759.

Launoy (L.) et Prieur (Mlle M.). — Résistance de *T. brucei* au 205 B.-309 F. chez le lapin et avirulence pour la souris. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930, t. 103, p. 481.

— Nouveaux documents relatifs à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 B.-309 F. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930, t. 105, p. 690.

Le Dentu (G.). — Quelques résultats éloignés de la lutte contre la maladie du sommeil par la tryparsamide. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1927, n° 9.

— La lutte contre la maladie du sommeil au Cameroun. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, août 1934, p. 174.

Lefrou (G.) et Ouzilleau (F.). — La thérapeutique intrarachidienne dans la maladie du sommeil. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1922, n° 1.

Léger (A.) et Ringenbach (J.). — Le mécanisme d'action des dérivés arsenicaux dans les trypanosomiases. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1912, p. 604.

Lesné et Ardoin-Linossier (Mme). — Du rôle joué par l'organisme dans certains cas d'arséno-résistance. *Bull. de la Soc. franç. de dermat. et de syph.*, févr. 1931, p. 220.

Lester (H.-M.-O.). — Influence de la transmission par *Glossina tachinoïdes* sur une race de *brucei* rendue résistante au sérum humain. *Ann. Trop. Med. Paras.*, 1932, vol. 26, n° 4, p. 525.

Leupold (F.). — La production et les propriétés des races résistantes au B. 205. *Arb. a. d. Staats Institut für Experim. Therap. und d. Georges*, Speyer-Hause, Francfort-sur-le-Mein, 1924, p. 19.

Levaditi (C.). — Mécanisme d'action des composés arsenicaux dans les trypanosomiases. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1909, p. 45.

Levaditi (C.) et Constantinesco (N.). — Toxicité de l'atoxyl et du trypanotoxyl pour les trypanosomes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 janv. 1932, p. 283.

Levaditi (C.), Brimont (E.) et Yamanouchi (T.). — Action du trypanotoxyl sur les races de surra résistantes à l'atoxyl. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, t. 65, p. 25.

Lieurade (L.). — L'urotropine intraveineuse associée aux arsenicaux dans le traitement de quelques cas de trypanosomiase en deuxième et troisième périodes. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 9 mai 1934, n° 5, p. 438.

Lopès. — Résultats du traitement de la trypanose humaine par la tryparsamide. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, 1927, n° 3.

Lorre (A.) et Marty (J.). — De l'efficacité de la tryparsamide chez les trypanosomes en deuxième période. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, juill. 1933, p. 960.

Lourie (E.-M.), Murgatroyd (F.) et Yorke (W.). — Etudes de chimiothérapie XII : Diffusibilité des composés aromatiques arsenicaux dans les érythrocytes et action de ces derniers sur les arsenicaux pentavalents. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 17 juill. 1935, vol. 29, n° 2, p. 265.

Manson-Bahr (Ph.). — Résultats du traitement de la trypanosomiase africaine chez des Européens par la tryparsamide et le Bayer 205. *Trans. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, mai 1932, vol. XXV, n° 6, p. 479.

Marqueissac (H. de). — Emploi de la médication mixte conjuguée : 205 B. + tryparsamide dans le traitement des réinfestations sanguines chez des malades atteints de trypanosomiase à virus *gambiense*. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, oct. 1933.

— Prospection de la maladie du sommeil effectuée au Togo de 1931 à 1933. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1934, p. 247.

— Emploi des principaux médicaments spécifiques dans le traitement de la maladie du sommeil et utilisation de ces médicaments dans les traitements associés. *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 27 janv. et 3 févr. 1935, vol. 56, n^{os} 4 et 5, p. 56 et 67.

Martin, Lebœuf et Ringenbach. — Sur le traitement de la maladie du sommeil par l'émétique d'aniline seul ou associé à l'atoxyl. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, avril 1910.

Martin (M.-G.). — Commission de la maladie du sommeil (Boyé, Jamot, etc.). *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1931, n° 9, p. 757.

Massaglia (A.). — Des causes des crises trypanolitiques et des rechutes qui les suivent. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1907, vol. 114, p. 687.

Mesnil (F.) et Brimont (E.). — Sur les propriétés des races de trypanosomes résistantes aux médicaments. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1908, p. 856.

— Sur une race de trypanosome résistante à l'émétique et sur l'évolution *in vitro* de sa résistance. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1908, vol. 64, p. 820.

— Sur les propriétés des races résistantes à l'atoxyl et aux sérums. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1908, vol. 64, p. 637.

Moore (B.), Nierenstein et Todd. — La sensibilité thérapeutique de trypanosomes résistants aux médicaments et les variations de virulence chez ces souches résistantes. *Ann. Trop. and Paras.*, 1908, vol. 2, p. 221.

Moschkowski (Sch.). — Mode d'action du B. 205 sur les trypanosomes. *Arch. für Schiffs. und Trop. Hyg.*, nov. 1927, vol. 31, p. 541.

MURAZ (G.). — A propos de la « cure standard » appliquée en A. E. F. aux trypanosomés. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, nov. 1930.

— Le traitement standard de la maladie du sommeil. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, juill. 1930, p. 530.

— Réorganisation du service de la maladie du sommeil en A. E. F. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, mars 1930, n° 3, p. 331.

— Quelques derniers mots au sujet de la « cure standard » de la maladie du sommeil. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 13 janv. 1932, vol. 25, p. 39.

MURAZ (G.) et VAISSEAU. — De divers types d'arséno-résistance dans les traitements actuels de la trypanosomiase humaine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1932, p. 260.

MURGATROYD (F.), RUSSEL (H.) et YORKE (W.). — Etudes de chimiothérapie : l'action trypanocide de sérums de lapins, après injections intraveineuses de composés arsenicaux variés. *Ann. of Trop. and Paras.*, 21 juin 1934, p. 227.

MUTERMILCH (S.) et SALOMON (E.). — Contribution à l'étude du mécanisme de la création des races de trypanosomes du nagana anticorps-résistantes. *C. R. de la Soc. de biol.*, févr. 1928, vol. 98, p. 345.

NATTAN-LARRIER (L.) et LÉPINE (P.). — Essais de traitement des trypanosomoses expérimentales par l'atoxyl associé à l'anatoxine tétanique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 27 juill. 1928, vol. 99, n° 25, p. 557.

NEVEN (O.). — Mode d'action de la thérapeutique arsenicale dans les trypanosomiases. *Sleeping Sickness Bull.*, 1909, vol. 1, p. 331.

NICOLLE (P.). — Etude systématique de l'action synergique du 205 B. et de l'émétique d'aniline sur l'infection expérimentale de la souris par *T. congolense*. *C. R. de la Soc. de biol.*, oct. 1932, p. 434.

PANISSET. — Influence du blocage des cellules de Kuppfer sur la résistance du foie à l'égard d'une substance hépatotoxique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, t. 1, p. 520.

Pearce (Louise). — Le traitement de la trypanosomose humaine par la tryparsamide. Critiques. *Monographs of Rockefeller Institute*, n° 23, 1930, p. 48.

Reichenov (E.) et Regendanz (P.). — Etude du passage de trypanosomes normaux et résistants à travers le rat. *Abh. aus dem Gebiete der Auslandskunde*, Hamburgische Universitat, 26, Reihe D. Medizin, Bd 2, 1927, p. 446.

Reiner (L.) et Köveskuty (J.). — Mode d'action du Bayer 205. *Deut. Med. Wochenschr.*, 1927, vol. 53, p. 1988; *Trop. Dis. Bull.*, mai 1928, vol. 25, p. 344.

Reiner (L.), Léonard (C.-S.) et Chao (S.-S.). — La fixation des arsenicaux *in vitro* par des trypanosomes arséno-résistants. *Arch. internat. pharmacodyn. et thérap.*, 1932, vol. 43, p. 199.

Richet (Ch. fils) et Dublineau (J.). — Pyréthothérapie associée ou non à l'arsénothérapie dans la trypanosomiase expérimentale de la souris. *C. R. de la Soc. de biol.*, févr. 1932, t. 109, p. 641.

Rodhain (J.). — L'émétique et l'atoxyl dans le traitement de la trypanosomiase. *Bull. méd. du Katanga*, oct. 1924, n° 5, p. 185; *Trop. Dis. Bull.*, *juill.* 1925, vol. 22, p. 531.

Rodhain (J), Dubois (A.) et Hendrix (H.). — Essais thérapeutiques de nouveaux dérivés antimoniaux, dérivés de la quinoléine. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, t. 12, n° 1, p. 17.

Schlossberger (H.) et Schüffner (R.). — Recherches sur la résistance des trypanosomes aux dérivés arséno-pyridine. *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 704.

Schnitzer (R.) et Silberstein (W.). — Recherches sur la théorie des « chimio-récepteurs »; le chimio-récepteur-sulfhydril et les phénomènes d'interférences. *Trop. Dis. Bull.*, mai 1928, vol. 25, p. 347.

Schwetz (J.). — Sur un nouveau cas de trypanosomiase humaine arséno-résistante. *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 695.

Senequier (L.). — Prophylaxie de la maladie du sommeil. Etude des différentes méthodes employées en A.E.F., au Congo Belge et au Cameroun. Thèse Paris, 1931, n° 545.

Sicé (A.). — A propos de quelques échecs de l'action trypanocide des composés arsenicaux. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1931, p. 660.

— Remarques sur les conceptions actuelles du traitement de la trypanosomiase humaine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1930, n° 7, p. 721.

— Contribution à l'étude du 270 F. appliqué au traitement de la trypano. humaine. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XLV, n° 2, p. 221.

— L'Institut Pasteur de Brazzaville et la trypano. humaine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, t. 24, 1931, p. 5.

Sicé (A.), Cousin et Rivoalen (P.). — De l'utilisation de la tryparsamide appliquée au traitement de la trypano. nerveuse. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1933, p. 946.

Singer (E.) et Fischl (V.). — Accoutumance et résistance des trypanosomes aux médicaments. *Trop. Dis. Bull.*, oct. 1935, vol. 32, p. 703.

Singer (E.), Kotrba (J.) et Fischl (V.). — Au sujet des thérapeutiques associées. *Trop. Dis. Bull.*, janv. 1935, vol. 32, n° 1, p. 24.

Spyrou. — Trypanosés arséno-résistants et fortes doses de tryponarsyl. *Ann. de la Soc. belge de méd. trop.*, déc. 1933, vol. 13, n° 4, p. 435.

Tscherikower (R.-S.). — Le système réticulo-endothélial dans les infections à trypano. *Zeit. für Immun.*, 1930, n° 68, p. 182.

Valenza (J.). — Contribution à l'étude chimique et thérapeutique de la trypanosomose expérimentale à *T. congolense* du cobaye et de la souris. Thèse doctorat en pharmacie, Paris, 1934.

Vaucel (M.). — Sur l'action de la tryparsamide. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Brazzaville*, 1931.

— Les acquisitions nouvelles dans l'étude des trypanosomiases. *Ann. de méd. et de pharm. col.*, 1933, p. 25.

VAUCEL (M.). — Traitement de la trypano. humaine par l'atoxyl, la tryparsamide et le 270 F. (A. E. F.). *Ann. de méd. et de pharm. col.*, 1929, p. 403.

VAUCEL (M.) et BOISSEAU. — L'action du moranyl dans l'arséno-résistance de la trypano. humaine. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1931, p. 374.

VAUCEL (M.) et SALAÜN (G.). — A propos du traitement standard de la maladie du sommeil. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, nov. 1931, p. 835.

VOEGTLIN (C.), DYER, HELEN et MILLER (D.-W.). — Résistance des trypanosomes aux médicaments, en particulier aux arsenicaux. *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, 1924, vol. 23, p. 55.

WALLACE (J.-M.). — Note au sujet d'une méthode indirecte de la mise en évidence de la résistance aux médicaments des trypanosomoses *in vivo*. *Trans. of the Roy. Soc. of. Trop. Med. and Hyg.*, vol. 28, n° 3, nov. 1934, p. 347; *Trop. Dis. Bull.*, mai 1935, vol. 32, p. 359.

YAMANOUCHI (T.). — Action de l'atoxyl sur les trypanosomes de l'organisme. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1910, t. 68, p. 120.

YORKE (W.). — Travaux récents sur le traitement de la maladie du sommeil. Revue critique. *Trop. Dis. Bull.*, 1925, vol. 22, n° 8, p. 597.

— Au sujet de la résistance des trypanosomes aux médicaments. *Brit. Med. Journ.*, 8 oct. 1932, p. 668.

— Contribution au côté biologique de la chimiothérapie. *Riv. di Malariologia*, 1935, vol. 14, suppl. au numéro 3, p. 53.

YORKE (W.), ADAMS et MURGATROYD (F.). — L'action du sérum humain et sa signification sur les trypanosomes pathogènes. *Ann. of Trop. and Paras.*, 1930, vol. 24, p. 115.

YORKE (W.), MURGATROYD (F.) et HAWKING. — Action *in vivo* de certains composés arsenicaux et antimoniaux et du Bayer 205 sur le *T. rhodesiense* et sur les souches de ce parasite résistantes à l'atoxyl et à l'acriflavine. *Ann. of Trop. and Paras.*, 1931, vol. 25, p. 313.

YORKE (W.), MURGATROYD (F.) et HAWKING. — Obtention de souches résistantes de trypanosomes par la tryparsamide *in vitro*. *Ann. of Trop. Paras.*, 1931, vol. 25, p. 521.

— Recherches sur la nature de la résistance aux médicaments. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, 1931, vol. 25, p. 351.

— Comparaisons entre des races de *T. rhodesiense* rendues respectivement résistantes aux différents composés de l'arsenic, de l'antimoine, au Bayer 205 et à l'acriflavine. *Ann. Trop. Med. and Paras.*, déc. 1932, vol. 26, n° 4, p. 577.

— Dix observations récentes au sujet de la transmission par la glossine de la résistance à la tryparsamide. *Ann. of Trop. and Paras.*, 13 mars 1933, p. 157.

— Effet du passage à travers la glossine sur la résistance d'une race de trypanosomes résistants à la tryparsamide. *Brit. Med. Journ.*, 4 févr. 1933, p. 176.

— La résistance d'une race de trypanosomes résistants aux médicaments est-elle modifiée par l'inoculation dans un autre hôte ? *Ann. Trop. Med. and Paras.*, t. 26 ,1932, p. 215; *Trop. Dis. Bull.*, févr. 1933, vol. 30, p. 111.

19.934. — Bordeaux, Imprimerie Centrale Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1936.